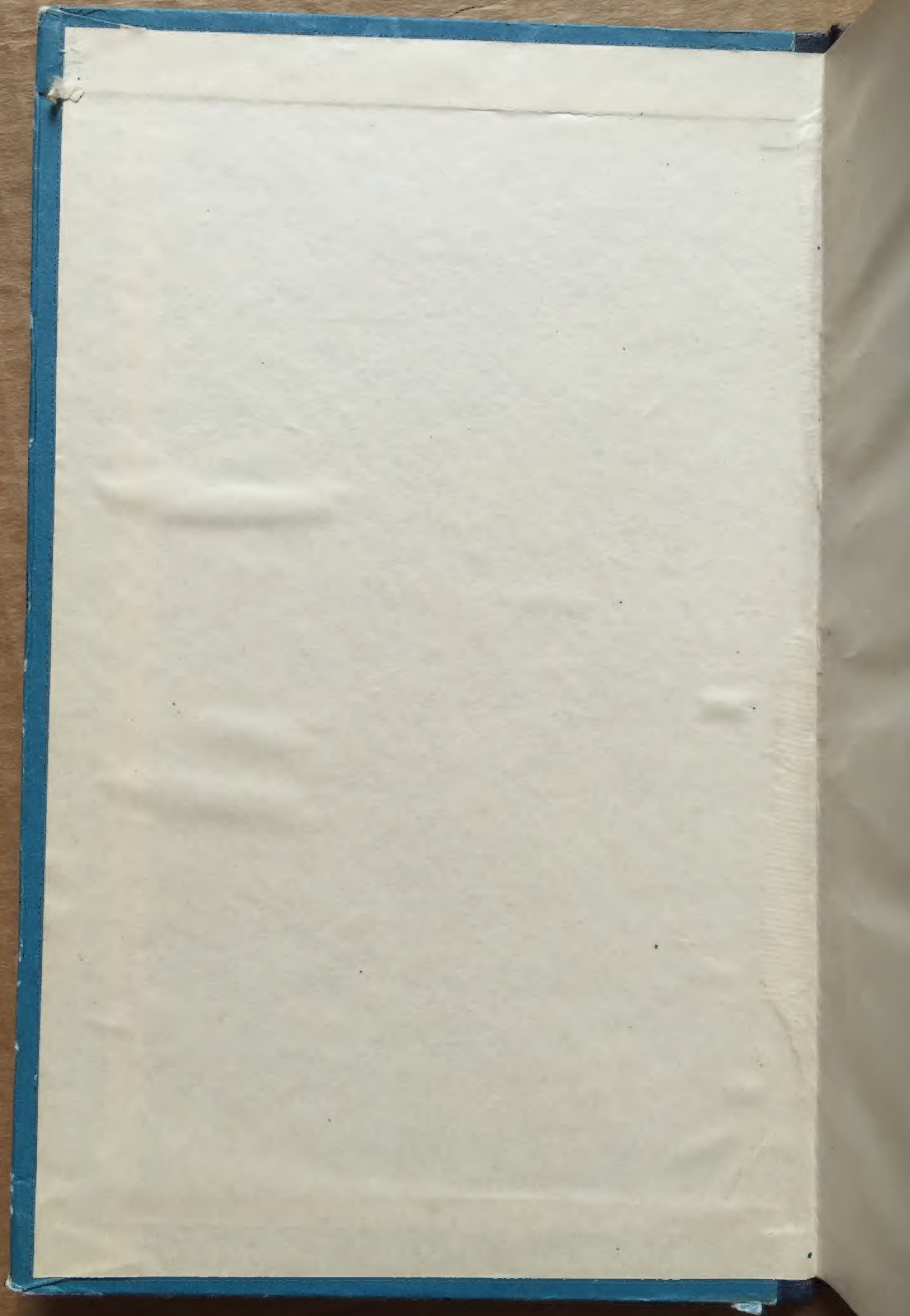


С.В. ЗАХАРОВ

ИНСУЛИН

М Е Д Г И З · 1 9 6 3



(РОЛЬ Д
Е

С. В. ЗАХАРОВ

ИНСУЛИН

(РОЛЬ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ
В МЕХАНИЗМЕ ДЕЙСТВИЯ
ИНСУЛИНА)

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО
МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ
МОСКВА—1963

Захаров Семён Васильевич

ИНСУЛИН

Редактор *В. А. Готовцева*
Технический редактор *А. М. Миронова*
Корректор *О. А. Лосой*
Переплет художника *А. М. Чабурина*

Сдано в набор 27/VII 1962 г. Подписано к печати 23/I 1963 г.
Формат бумаги $84 \times 108^{1/32}$, 6,38 печ. л. (условных 10,46 л.), 10,91
уч.-изд. л. Тираж 5500 экз. Т-01333. МН-79.
Заказ 3109. Цена 65 коп.

Медгиз, Москва, Петроверигский пер., 6/8.

Ивановская областная типография, г. Иваново, Типографская, 6.

Посвящаю Александре Ивановне
МАКСИМОВОЙ

1 1963 г.
л.), 10,91

ская, 6.

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие	5
Введение	7
Глава I. Роль поджелудочной железы в возникновении сахарного диабета и открытие инсулина . . .	11
Основные свойства и химическое строение инсулина	22
Глава II. Влияние инсулина на углеводный обмен	29
Механизм действия инсулина	40
Глава III. Нервный синдром при гиперинсулинизме	47
Гипогликемический синдром у различных животных и человека	48
Клинические наблюдения над психически больными при лечении инсулиновым шоком	55
О чувствительности животных к инсулину	58
Гипогликемическая болезнь	60
Механизм возникновения нервного синдрома	61
Глава IV. Роль центральной нервной системы в механизме действия инсулина	72
I. Влияние непосредственного воздействия ин- сулина на нервные центры, содержание са- хара в крови и развитие нервного синдрома	72
II. Развитие нервного синдрома после введе- ния инсулина в условиях медикаментозного угнетения деятельности высших регулятор- ных центров	89
III. Возникновение инсулинового гипоглике- мического синдрома после удаления коры обоих полушарий головного мозга у собак и кроликов	113
IV. Об образовании условной связи на инсу- лин	135
1. Результаты исследований по условнореф- флекторной инсулиновой гипогликемии на животных	145
2. Результаты исследований по условно- рефлекторной гипогликемии на инсулин у психически больных	152
Заключение	169
Литература	179

ПРЕДИСЛОВИЕ

Свыше трех десятилетий во всех странах мира с успехом применяют инсулин при лечении сахарной болезни. В доинсулиновую эру лица, заболевшие сахарным диабетом, независимо от возраста были обречены на неминуемую гибель и ожидали смерти, а в настоящее время благодаря использованию инсулина больные сахарным диабетом продолжают жить до глубокой старости, сохраняя трудоспособность.

Открытие инсулина и его применение с терапевтической целью является примером использования научных открытий на благо человека. С момента выделения и по настоящее время не прекращается интерес к изучению инсулина. Можно утверждать, что ни один из известных гормонов так тщательно и всесторонне не изучался, как инсулин.

В литературе накопилось огромное количество работ, в которых приводятся данные экспериментальных исследований и клинических наблюдений, характеризующие действие инсулина на организм человека и животных как в норме, так и при различных патологических состояниях. Однако специальных монографий для широкого круга врачей о роли центральной нервной системы в механизме действия этого гормона до сих пор нет. Предлагаемая вниманию читателей книга является попыткой восполнить этот пробел.

Результаты наших многолетних экспериментальных исследований и клинических наблюдений, посвященных изучению роли центральной нервной системы в механизме действия инсулина, явились основой для данной монографии.

Хочется верить, что материал этой книги окажется полезным не только специалистам эндокринологам, но и практическим врачам других специальностей, а также биологам, физиологам и биохимикам, изучающим влияние гормонов на организм человека и животных.

С
ности
чают
культ
знак
обще
лени
терны
лени
нован
свиде
ской
ные т
нута
боль
seu h
зыря,
болез
и, над
стоян
мую
при
В
цины
вал d
подче
В
ния д
но бо
прим
(моче
прор
Н
Е. Б.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарная болезнь была известна уже в глубокой древности. Упоминания об этом тяжелом заболевании встречаются в летописях римской и даже древней индийской культуры. В те далекие времена одним из основных признаков этой болезни считали повышенный аппетит при общем исхудании больного. Неутолимая жажда и выделение огромного количества мочи также считались характерными симптомами сахарного диабета. Внешние проявления этого недуга до некоторой степени и послужили основанием к названию его сахарной болезнью. Об этом свидетельствуют встречающиеся в современной медицинской литературе латино-греческие выражения и отдельные термины. Так, по-видимому, для того, чтобы подчеркнуть накопление и выделение большого количества мочи больным диабетом, сахарную болезнь называли *hyderus seu hydrops matulae* (водянка, переполнение мочевого пузыря, буквально — горшочка). В ту же пору сахарную болезнь нередко называли *dipsacus* (томимый жаждой) и, надо полагать, этим термином выражали один из постоянных спутников сахарного мочеизнурения — неутолимую жажду, подобно той, которая наблюдается у людей при укусе змеи *dipsas*.

Выдающийся римский врач, классик античной медицины Клавдий Гален (*Cl. Galen*) сахарный диабет называл *diarrhoea urinosae* (мочевой понос), тем самым также подчеркивая обильное выделение мочи при этой болезни.

В трудах старых врачей встречаются и другие названия диабета, характеризующие выделение исключительно большого количества мочи (до 30—40 л в сутки), например *profluvium urinae* (истечение мочи), *tabes urinalis* (мочевая болезнь, мочевое гниение), *urogthagia* (моче-прорыв, мочесокрушение) и т. д.

Название «диабет», как указывает Л. Менье, а также Е. Б. Крумбар (*E. B. Krumbhaar*), что означает «пропи-

каю», «прохожу», принадлежит выдающемуся врачу древности Аретею Каппадокийскому (Aretaeus), жившему в Италии во II веке нашей эры. По утверждению цитируемых авторов, Аретей ввел в медицинский словарь понятия «лепра», «астма», «дифтерия».

Практическая деятельность врачей прошлых веков богата примерами тонкой наблюдательности за развитием и течением той или иной болезни. Они упорно трудились над выяснением причин возникновения болезней, в том числе и сахарного диабета, этого в ту пору совершенно неизлечимого заболевания. Интересно отметить, что в процессе изучения сахарного диабета врачи часто прибегали к сопоставлению тканевых жидкостей и выделений больных и здоровых людей. Все чаще и чаще стали сравнивать характер изменений отдельных органов, а также органов лиц, погибших от сахарного диабета и умерших от других заболеваний. Эти сравнительные исследования древних врачей способствовали выяснению патогенеза многих заболеваний, в частности сахарного мочеизнурения.

В 1673 г. английский врач Томас Уиллис (Th. Willis) установил, что моча некоторых больных диабетом имеет сладкий вкус, как будто она насыщена медом или сахаром (*urina quasi melle aut saccharo imbita*). Однако Уиллис не доказал, что сладкий вкус мочи обусловлен наличием в ней сахара. О том, что в моче больного диабетом содержится сахар, сообщил лишь в 1776 г. Добсон (M. Dobson) и в 1778 г. врач Каулей (Cawley). Следует отметить, что сахарную болезнь в течение длительного периода называли *diabetes anglicus* (английский диабет), возможно потому, что Уиллис, Добсон и Каулей, уделившие много внимания изучению этой болезни, были английскими врачами.

Большой вклад в изучение сахарного диабета внес Шеврель (Schevrel), который в 1815 г. сообщил, что с мочой больного выделяется виноградный сахар, придающий ей сладкий вкус. Это открытие Шевреля способствовало расширению аналитических работ по изучению состава мочи и крови при сахарном мочеизнурении. Так, после обнаружения сахара в моче в 1835 г. Амброзиони (F. Ambrosioni) указал на наличие сахара в крови диабетиков. Результаты наблюдений Ф. Амброзиони были подтверждены в 1837 г. Мак Грегором (Mc Gregor) и в

дальнейшем Мажанди (F. Magendie), Бушарда (Bouchardat), а в 1838 г. Георге Ринс (G. Rees) впервые описал гипергликемию при сахарном диабете. Таким образом, путем наблюдений удалось установить, что при сахарной болезни имеет место изменение содержания сахара в крови, которое характеризует нарушение обмена углеводов при этом заболевании. Однако было замечено, что не все больные, страдающие мочеизнурением, выделяют сахар с мочой. Так, еще в 1794 г. Франк (J. P. Frank) впервые установил такой вид мочеизнурения, при котором сахар с мочой не выделяется, и назвал его *diabetes insipidus* (несахарное мочеизнурение). Слово *insipidus* означает «лишенный вкуса», так как моча при *diabetes insipidus* обычного цвета, вкуса и запаха. С этого времени, по-видимому, начинается изучение двух видов мочеизнурения: *diabetes mellitus* (сахарное мочеизнурение) и *diabetes insipidus* (несахарное мочеизнурение). В настоящее время всем хорошо известно, что эти названия сохранились до наших дней и характеризуют два совершенно различных заболевания, общим симптомом которых является лишь обильное выделение мочи.

Как видно из весьма краткого перечня некоторых исторических дат в области изучения сахарного диабета, выяснение причин возникновения этого тяжелого, известного с древнейших времен заболевания происходило очень медленно. Одной из причин недостаточной научной разработки патогенеза многих заболеваний, в частности сахарной болезни, было отсутствие точных лабораторных, главным образом химических, методов исследования мочи и крови. Этот факт еще раз подтверждает высказывание И. П. Павлова, согласно которому «наука движется толчками, в зависимости от успехов, делаемых методикой. С каждым шагом методики вперед мы как бы поднимаемся ступенью выше, с которой открывается нам более широкий горизонт с невиданными раньше предметами».

Применявшиеся в прошлом методы анализа химического состава органов, тканей и различных физиологических жидкостей (ликвор, кровь, моча, желудочный сок) не могли способствовать выяснению характера сдвигов в химизме и количественном химическом составе органов и тканей, возникающих при различных патологических состояниях организма. Лишь по мере внедрения в

медицинскую практику микрометодов анализа биологических субстратов, основанных на современных достижениях физики и химии, удалось проникнуть во многие тайники организма животных и человека. Использование



О. Минковский
(1858—1931).

методов химического анализа в сочетании с физиологическим экспериментом ускорило познание сущности многих болезней, в частности сахарного диабета.

Знаменателен в истории изучения сахарного диабета 1889 г., когда Меринг и Минковский (J. Mering, O. Minkowski) впервые получили экспериментальный диабет у собак после тотального удаления поджелудочной железы. С этой исторической даты начинается плодотворный период научной разработки не только патогенеза сахарного диабета, но и методов лечения этого тяжелого заболевания.

в
su
ка
же
поз
лич
у
4—
под
пер
вой

орг
Кан
про
хво
ной
ше
нер
вам
мик
нук
име
ная
Ост
рен
аль
изв

Глава I

РОЛЬ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ВОЗНИКНОВЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА И ОТКРЫТИЕ ИНСУЛИНА

Поджелудочная железа (pancreas), впервые описанная в 1642 г. боварским врачом Георгом Вирзунгом (G. Wirsung), имеется у всех позвоночных животных. У человека она расположена на задней брюшной стенке позади желудка, горизонтально на уровне I—II поясничных позвонков. Железа имеет удлинненную форму. В ней различают три части: головку, тело и хвост. Длина органа у взрослого человека достигает 20—22 см, ширина — 4—5 см, а толщина равна приблизительно 2 см. Головкой поджелудочная железа прилегает к изгибу двенадцатиперстной кишки, хвостом направлена к селезенке и левой почке (рис. 1).

Панкреас по своим функциям является смешанным органом, т. е. железой внешней и внутренней секреции. Как орган внешней секреции железа через вирзунгиев проток, расположенный в ее толще по направлению от хвоста к головке, выделяет в полость двенадцатиперстной кишки сок, играющий важную роль в процессах кишечного переваривания углеводов, жиров и белков. Иннервируется она блуждающими и симпатическими нервами, обильно снабжена сетью кровеносных сосудов. По микроскопической структуре в железе различают ацинарную ткань и островки Лангерганса, которые названы по имени автора, впервые описавшего их в 1869 г. Ацинарная ткань вырабатывает поджелудочный сок (рис. 2). Островки Лангерганса, расположенные в железистой паренхиме, являются обособленными участками эпителиальных клеток, лишены выводных протоков и, как теперь известно, обладают эндокринной функцией. Количество

островков в поджелудочной железе чрезвычайно велико: у человека они составляют от 1 до 3% всего объема железы. Наибольшее количество островков расположено в хвостовой части. Интересно отметить, что в раннем эмбриональном периоде островковая ткань поджелудочной железы более развита, чем внешнесекреторная часть. Так, например, в 1 г железы у шестимесячного зародыша коровы содержится до 20 единиц инсулина и

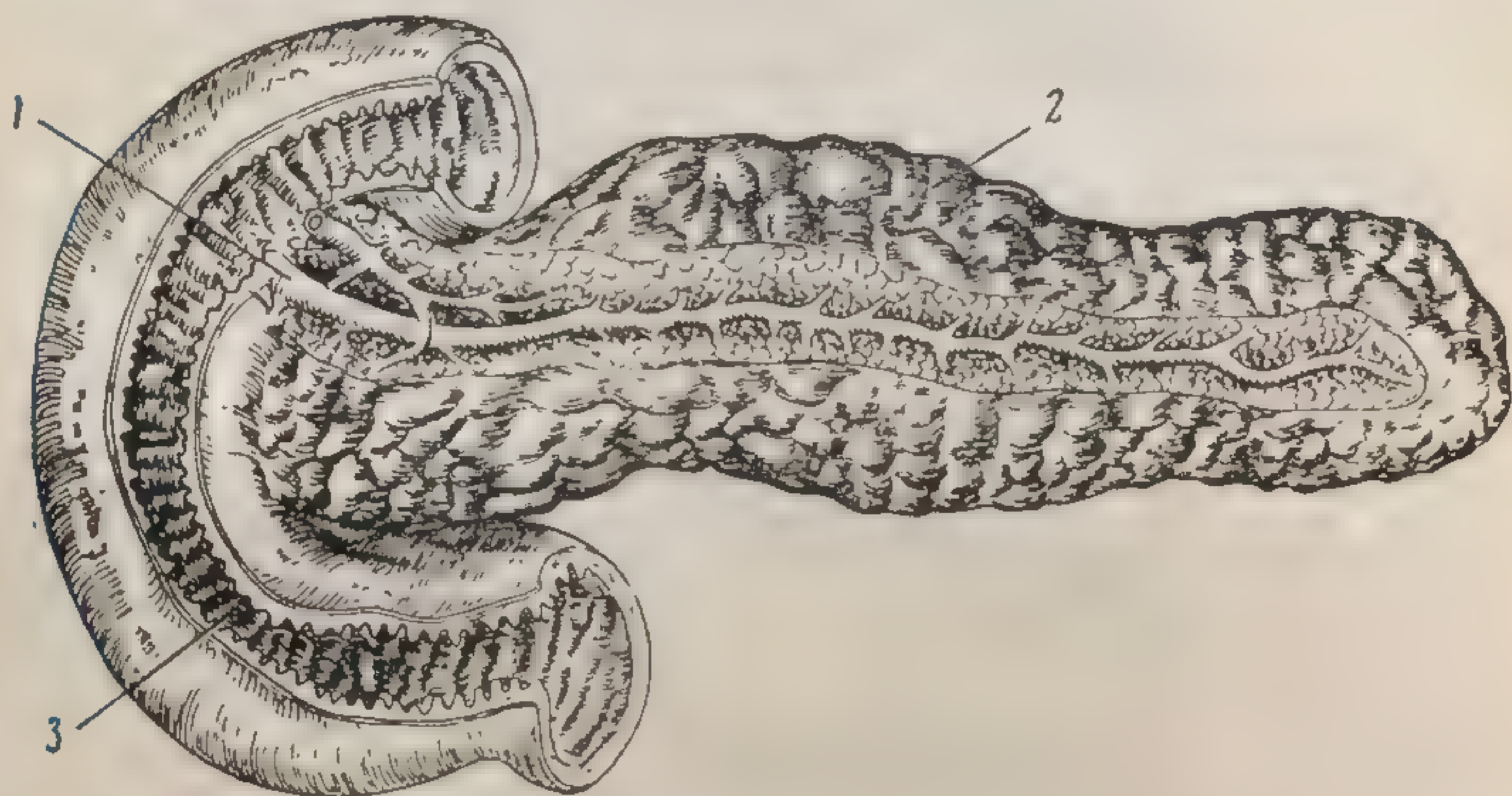


Рис. 1. Поджелудочная железа человека.

1—выводной проток; 2—паренхима; 3—двенадцатиперстная кишка.

в 2 раза меньше, т. е. 10 единиц, его содержится у теленка недельного возраста, а у двухлетней коровы количество инсулина равно лишь 5 единицам (Х. С. Коштоянц).

В островках Лангерганса различают три разновидности клеток, называемых α -, β - и δ -клетками (рис. 3). Отличаются эти клетки друг от друга размерами и формой ядер, наличием различных количеств гранул в цитоплазме. Так, α -клетки имеют сравнительно большие размеры ядер эллиптической или сферической формы; в β -клетках содержатся маленькие ядра, а цитоплазма заполнена гранулами. Количество β -клеток в островковой ткани превосходит все виды клеток. На рис. 1, 2 и 3 показано расположение поджелудочной железы человека в брюшной полости и ее гистологическое строение.

Несмотря на то что сахарная болезнь была известна человечеству с незапамятных времен, причина возникновения этого страдания в течение длительного периода

оставалась невыясненной. Было время, когда считали, что сахарный диабет возникает и при расстройстве питания и при нарушении функции печени, и при заболеваниях нервной системы, и при поражении надпочечников, и при нарушении соотношения натрия и кальция в крови, и при нарушении желудочно-кишечного переваривания. В настоящее время все эти представления сохранили лишь некоторый исторический интерес, так как ни одна из указанных причин не вызывает сахарного диабета. По-видимому, эти представления возникли у врачей в связи с наблюдением над наиболее характерными симптомами, проявляющимися у больных

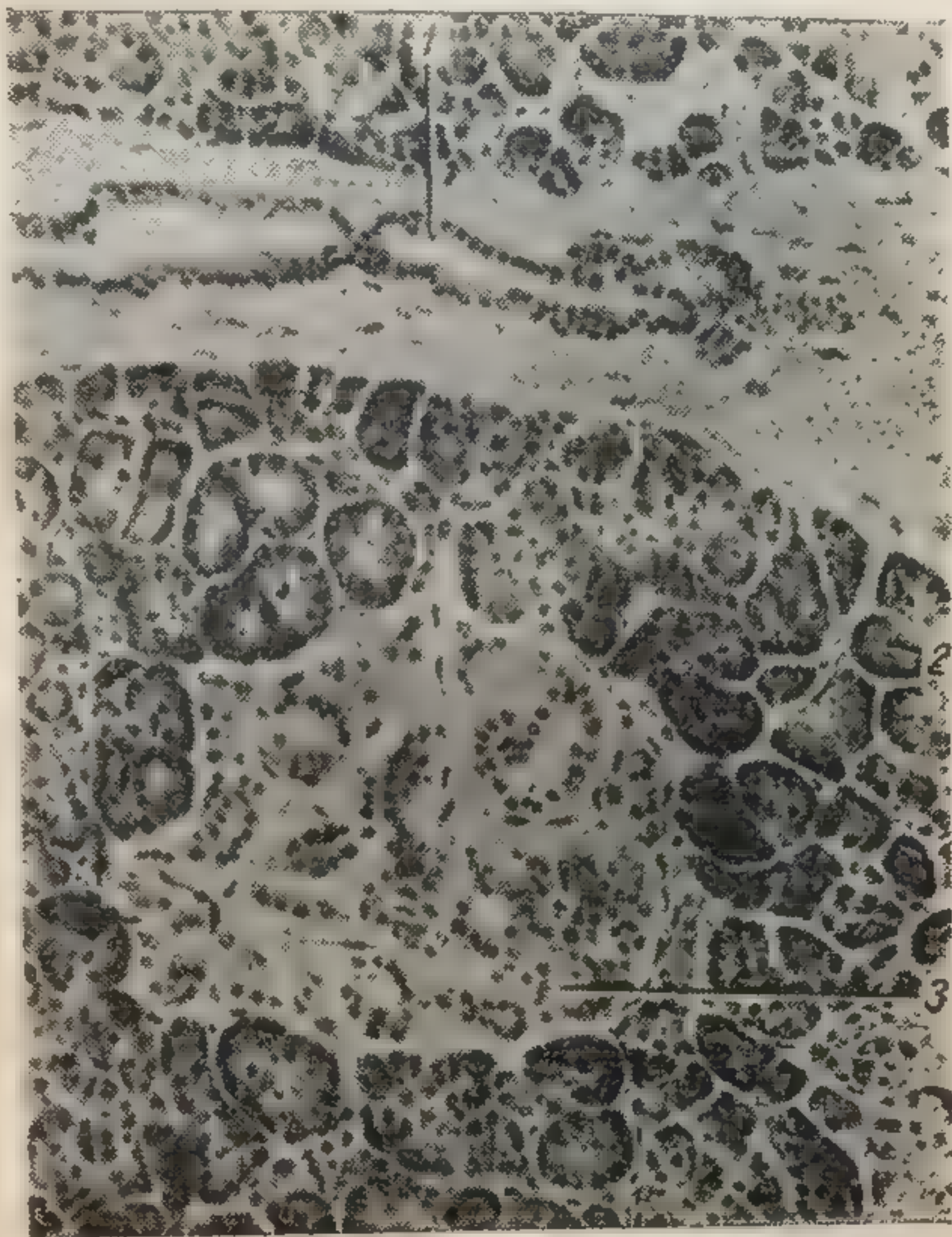


Рис. 2. Срез из поджелудочной железы человека.

1—междольковый выводной проток; 2—ацинусы; 3—островок Лангерганса.

диабетом на различных стадиях развития болезни. Однако даже в те далекие времена врачи нередко указывали на наличие связи между сахарным диабетом и поражением поджелудочной железы.

Одним из первых врачей, который указал на наличие такой связи, был Каулей (Cawley). Этот врач в 1778 г. опубликовал сообщение о том, что у его пациента, умершего от диабета, при вскрытии был обнаружен цирроз панкреатической железы. Сообщение Каулея привлекло внимание врачей, и в медицинской литературе все чаще и чаще стали публиковаться работы с описанием анатомических изменений поджелудочной железы у больных, погибших от сахарного диабета (Рокитанский, Бушарда, Лансеро и др. (K. Rokitansky, A. Bouchardat, E. Lance-

geaux). Сравнивая результаты вскрытий с симптомами болезни, отмеченными при жизни, стали воссоздавать картину возникновения и развития сахарного диабета.

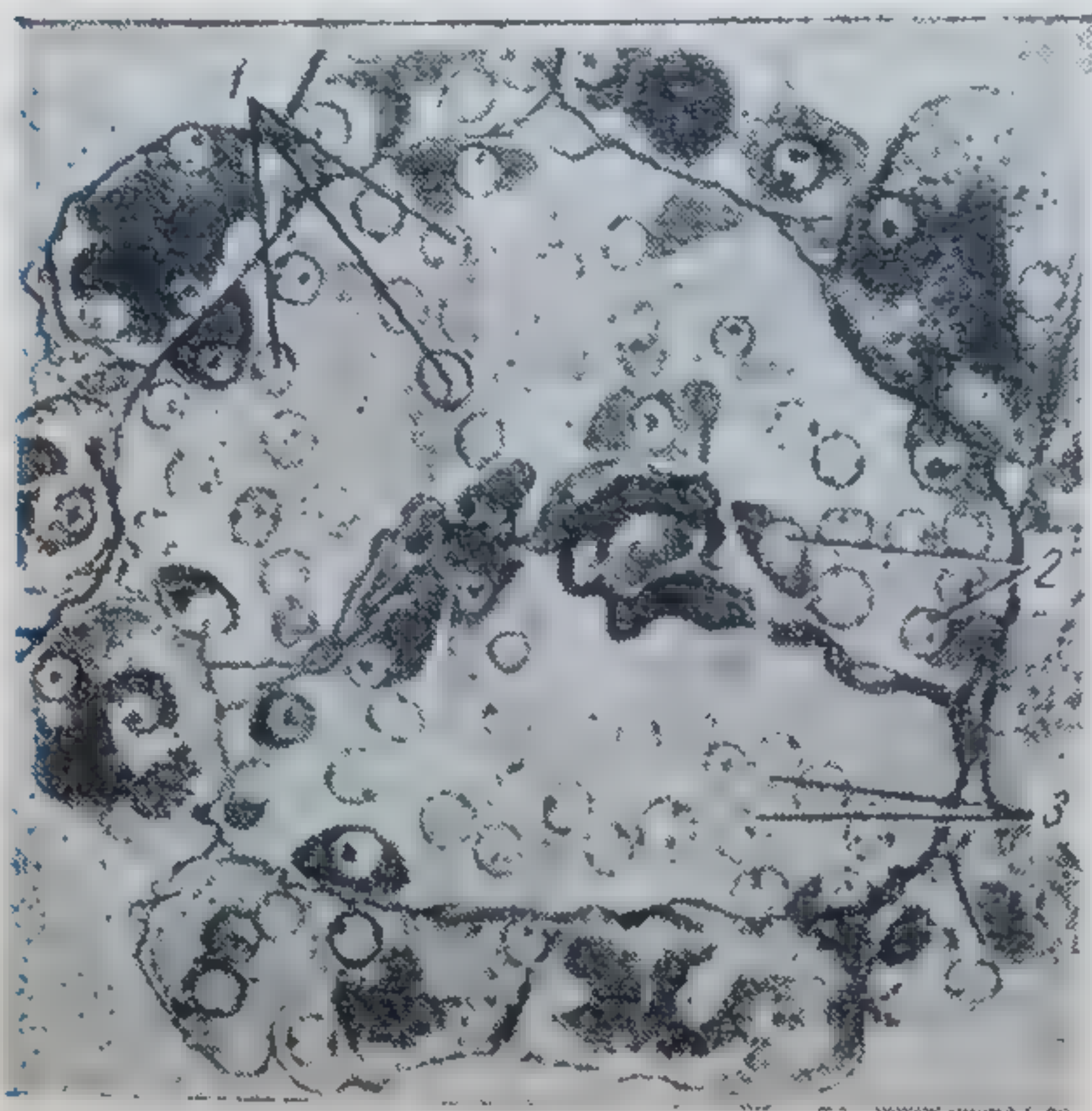


Рис. 3. Центральная часть островка Лангерганса поджелудочной железы.
1— α -клетки; 2— δ -клетки; 3— β -клетки.

пергликемии, сопровождающейся глюкозурией, явился началом экспериментального изучения сахарного мочеизнурения. Учитывая, что при сахарном диабете нарушен углеводный обмен, а гипергликемия и глюкозурия являются характерными симптомами этого заболевания, Кл. Бернар на основе результатов, полученных при уколе в дно IV желудочка, рассматривал сахарную болезнь как функциональное расстройство печени. Поэтому взгляды Кл. Бернара на причину возникновения панкреатического диабета не способствовали пониманию механизма этого тяжелого страдания.

В 1889 г. Меринг и Минковский после тотального удаления поджелудочной железы у собак впервые получили экспериментальный панкреатический диабет. Симптомы экспериментального диабета были аналогичны встречающимся у людей при сахарной болезни. В этом же году Доминичи, Лепин (N. De Dominicis, R. Lepine) и другие исследователи подтвердили опыты Меринга и Минков-

В изучении причины возникновения сахарного диабета значительное место принадлежит Кл. Бернару (Cl. Bernard). Как известно, этот выдающийся исследователь впервые установил, что печень способна синтезировать гликоген из углеводов, поступающих в организм животных с пищевыми продуктами. Сахарный укол Кл. Бернара в дно IV желудочка мозга и развитие при этом ги-

ского. В последующие годы в различных вариантах стали проводиться работы с целью доказательства роли поджелудочной железы в возникновении диабета. Так, Гедон (M. E. Hedon) в 1892 г. произвел следующий эксперимент. Он вывел поджелудочную железу вместе с кровеносными сосудами под кожу. При этой операции никаких признаков панкреатического диабета у подопытных животных не наблюдалось. Однако при зажатии сосудистого пучка, т. е. при задержке оттока крови от поджелудочной железы, Гедон отметил повышение уровня сахара в крови и выделение его с мочой. При восстановлении же нормального кровообращения в поджелудочной железе гипергликемия и глюкозурия исчезали. В дальнейшем Гедон и Форшбах (Forschbach) в опытах с парабитическими животными показали, что удаление поджелудочной железы у одного из парабитов не сопровождается развитием панкреатического диабета. Ряд исследователей доказал, что перевязка протока поджелудочной железы не вызывает диабета, несмотря на то, что после этой операции в хронических опытах выпадает функция паренхимы этого органа. Карлсон и Дреннан (A. Carlson, F. Drennan) не наблюдали развития диабета после удаления поджелудочной железы у собак во второй половине беременности и на основе этих экспериментов пришли к выводу, что инкрет плода предупреждает возникновение диабета в материнском организме. Таким образом, результатами этих экспериментальных исследований удалось доказать, что выпадение функции поджелудочной железы является причиной возникновения сахарного диабета и что эта железа регулирует обмен углеводов в организме животного.

К этому времени у клиницистов также накопился значительный материал, указывающий на связь сахарного диабета с поражением поджелудочной железы.

Получив экспериментальные доказательства роли поджелудочной железы в возникновении сахарного диабета, ученые перешли к изучению ее влияния на углеводный обмен, на развитие сахарной болезни.

Большой вклад в изучение морфологии и физиологии поджелудочной железы внесли русские ученые Д. П. Гринев, А. М. Левин, С. В. Левашов, С. Г. Метт, А. Ф. Маньковский, В. В. Подвысоцкий, М. М. Павлов, В. Соколов, В. Е. Ставраки, Кл. Улезко, Е. Черняков-

ский, С. Часовников, Ц. И. Шабад, А. И. Яроцкий и др., труды которых оказали большое влияние на ход исследований по вопросу о роли панкреатической железы в возникновении сахарной болезни.

Было установлено, что характерной особенностью сахарного диабета является нарушение углеводного обмена. Поэтому внимание многих исследователей было направлено на изучение вопроса, каким образом поджелудочная железа регулирует обмен углеводов в организме животных. Так, Меринг и Минковский, впервые наблюдавшие гипергликемию при удалении поджелудочной железы у животных, объясняли повышение уровня сахара в крови недостаточным сжиганием этого углевода в организме. При этом авторы предполагали, что поджелудочная железа выделяет в кровь субстрат, способный окислять глюкозу. На этом основании они предприняли попытку получить активное начало из панкреатической железы. Однако их попытки не увенчались успехом. Для доказательства наличия в поджелудочной железе вещества, оказывающего влияние на обмен углеводов, многие авторы стали применять экстракты, а также самое железу в сыром виде как при экспериментальном, так и при «спонтанном» диабете. Но и эти исследования также не дали положительных результатов. Потребовалось еще 30 с лишним лет, чтобы окончательно установить, каким образом железа оказывает влияние на развитие сахарной болезни и в чем выражается ее участие в регуляции обмена углеводов в организме животных.

Еще в работах В. В. Подвысоцкого, С. Часовникова и главным образом в исследованиях А. И. Яроцкого в области гистоморфологии и физиологии панкреатической железы было отведено внимание некоторым отличительным функциональным особенностям островков Лангерганса.

Эти наблюдения послужили прочной основой для дальнейшего экспериментального обоснования внутрисекреторной функции островковой ткани поджелудочной железы. Для выяснения роли этой железы в возникновении сахарного диабета большое значение имела работа А. И. Яроцкого «Об изменениях величины и строения клеток поджелудочной железы при некоторых видах голодания», вышедшая в 1898 г. В этом исследовании автор сообщает о том, что он наблюдал уменьшение разме-

ров островков Лангерганса при сахарном голодании. На этом основании А. И. Яроцкий пришел к выводу, что лангергансовы островки «... не являются обыкновенными дольками железы, подвергшимися особенным изменениям, а представляют собой самостоятельные органы, заложенные в толщу железы и участвующие в ее функции». Таким образом, А. И. Яроцкий впервые высказал предположение, что островки Лангерганса являются секреторным органом и одним из первых пришел к заключению о роли островков в обмене углеводов.

Наиболее убедительными оказались данные Л. В. Соболева, который впервые совершенно ясно рядом остроумных и в то же время простых опытов доказал внутрисекреторную роль поджелудочной железы. Заслуга Л. В. Соболева определяется еще и тем, что он указал путь, который может привести исследователей к получению активного начала этого органа и решению вопроса о роли его в регуляции углеводного обмена.

В 1901 г. в своей монографии «К морфологии поджелудочной железы при перевязке ее протока при диабете и некоторых других условиях» Л. В. Соболев писал «...поджелудочная железа, по-видимому, у всех позвоночных животных обладает специфической функцией по отношению к углеводному обмену в организме, и островки Лангерганса являются морфологическим субстратом этой функции».

В этой же работе он наметил пути получения активного начала поджелудочной железы. Л. В. Соболев указывал, что «...ввиду трудности получения в большом



Л. В. Соболев (1876—1919).

количестве таких желез, в которых сохранились лишь островки, возможно заменить их железами новорожденных животных, например телят, у которых островки развиты сравнительно с пищеварительным аппаратом весьма хорошо, а железа поджелудочная у новорожденных почти не способна к пищеварительной работе, а поэтому можно надеяться, что пищеварительные соки не



Ф. Дж. Бантинг (1891—1941).



Ч. Бест (1899).

будут мешать действию островков. Во всяком случае можно надеяться, что уже недалекому будущему принадлежит решение вопроса, удастся ли таким путем облегчить страдания диабетиков».

Эти предсказания нашего соотечественника сбылись только через 20 лет. Бантинг и Бест (F. G. Banting, C. H. Best), следуя по пути, указанному Л. В. Соболевым, в 1921 г. выделили активное вещество — гормон островковой ткани поджелудочной железы, названный ими инсулином.

С момента открытия инсулина утвердилось представление о том, что в основе сахарного диабета лежит инсу-

линовья
тате пер
лезы. О
нах, вы
рились.
ческие
следова
дей сам
психиче
ней, а
железы
том, что
панкре
ятым,
ния, им
поджел
Кро
щих ра
мер ак
встреча
физа н
ло, диа
ции эти
же пок
железы
тенсивн
в разви
Так, на
поджел
вотные
удалена
при уда
блюдал
животн
далось
димо о
вызыва
зотти, I
вает та
доли в
и свиде
гормон
ложно
2*

линовая недостаточность, которая развивается в результате первичного поражения β -клеток поджелудочной железы. Однако в последнее время наши знания о причинах, вызывающих сахарную болезнь, значительно расширились. Этому способствовали, с одной стороны, клинические наблюдения, а с другой — экспериментальные исследования. Так, было установлено, что у некоторых людей сахарный диабет развивается после перенесенных психических и физических травм, инфекционных болезней, а также при заболеваниях гипофиза, щитовидной железы и т. д. Эти данные позволили сделать вывод о том, что причиной диабета вначале может быть и не панкреатическая железа. Это казалось тем более вероятным, что не у всех больных, погибших от этого страдания, имеются какие-либо морфологические изменения в поджелудочной железе.

Кроме того, было замечено, что среди лиц, страдающих различными гипофизарными заболеваниями, например акромегалией, болезнью Иценко — Кушинга, часто встречаются больные диабетом. При гиперфункции гипофиза надпочечников и щитовидной железы, как правило, диабет протекает более тяжело, чем при гипофункции этих желез. В эксперименте на животных было также показано, что после удаления гипофиза, щитовидной железы и надпочечников диабет проявляется менее интенсивно. В этой серии опытов интересна роль гипофиза в развитии диабета у депанкреатизированных животных. Так, например, если у собак предварительно удалить поджелудочную железу, а затем и гипофиз, то такие животные живут значительно дольше, чем те, у которых удалена только панкреатическая железа. У животных при удалении гипофиза и поджелудочной железы не наблюдалось развития диабетической комы. Введение этим животным экстракта передней доли гипофиза сопровождалось развитием симптомов тяжелого диабета. Необходимо отметить, что экстракт передней доли гипофиза вызывал диабет и у здоровых животных [Хуссей и Биасотти, Ионг (B. Houssay, A. Biasotti, F. Yong)]. Заслуживает также упоминания тот факт, что экстракт передней доли вызывает понижение чувствительности к инсулину и свидетельствует о том, что гипофизарный гормон и гормон поджелудочной железы действуют в противоположном направлении.

В дальнейшем удалось выяснить, что диабетогенной субстанцией передней доли гипофиза, обладающей «ан-
тиинсулиновыми» свойствами, является гормон роста. Введение этого гормона нормальным животным вызывает характерные признаки диабета — гипергликемию, глюкозурию, ацетонурию.

В настоящее время доказано, что причиной возникновения диабета при акромегалии является усиленная продукция передней долей гипофиза гормона роста. Гормон роста, усиливая секрецию инсулина, способствует истощению β -клеток островковой ткани поджелудочной железы. Таким образом, в результате либо ослабления, либо полного прекращения деятельности β -клеток наступает инсулиновая недостаточность в организме и развивается диабет.

Нарушение углеводного обмена, подобное тому, которое наблюдается при сахарном диабете, имеет место и при болезни Иценко — Кушинга. При этом заболевании происходит избыточное образование глюкокортикоидов в корковом слое надпочечников, стимулируемое адренокортикотропным гормоном гипофиза. По данным ряда авторов, избыток адренокортикотропного гормона, усиливая секрецию глюкокортикоидов, способствует интенсивному превращению в печени белков и жиров в углеводы, что сопровождается повышением концентрации сахара в крови. Непрерывное поступление из печени больших количеств сахара приводит к усиленной секреции инсулина и истощению β -клеток поджелудочной железы. Введение гормона роста и адренокортикотропного гормона депанкреатизированным животным сопровождается еще большим повышением уровня глюкозы в крови и увеличением количества сахара, выделяемого с мочой. Такой эффект объясняется тем, что эти гормоны оказывают влияние на углеводный обмен независимо от поражения поджелудочной железы. Диабет, возникший в результате гиперфункции гипофиза и коры надпочечников, называется инсулинорезистентным.

На развитие диабета оказывают влияние не только передняя доля гипофиза и кора надпочечников, но и другие железы внутренней секреции, в частности, щитовидная железа.

В 1943 г. Дэнн, Шихен и Мак Летчи (J. Dunn, H. Sheehan, N. McLetchie) в опытах на животных наблю-

дали развитие диабета после введения аллоксана. Этот препарат избирательно поражает β -клетки поджелудочной железы, вызывая их некроз. Учитывая, что аллоксан синтетически получают из мочевой кислоты — продукта превращений пуриновых оснований, было высказано предположение о том, что он может образовываться в организме животных при обмене пуринов. В связи с этим многие авторы допускают, что одной из причин возникновения сахарного диабета является эндогенное образование аллоксана из пуринов.

Уместно также отметить, что продукты обмена некоторых аминокислот являются диабетогенными. К числу этих веществ следует отнести ксантуреновую кислоту, образующуюся в процессе превращения триптофана.

Большое внимание в последнее время уделяют изучению роли ферментов в патогенезе сахарного диабета, в частности инсулиназы. Как известно, этот фермент, вырабатываемый печенью, инактивирует инсулин. В нормальных условиях инсулиназа способствует поддержанию на определенном уровне содержания инсулина в организме и таким образом принимает участие в регуляции обмена углеводов. Под влиянием различных факторов активность инсулиназы повышается, происходит усиленный распад гормона, наступает инсулиновая недостаточность. К числу активаторов инсулиназы в настоящее время относят соматотропный гормон передней доли гипофиза.

Приведенные материалы свидетельствуют о том, что сахарный диабет возникает после первичного поражения инсулярного аппарата. Однако это не является единственной причиной развития заболевания. Сахарный диабет развивается и при нормальном функционировании поджелудочной железы, если первично наступает усиленное выделение гормона роста и глюкокортикоидов в результате первичного поражения либо передней доли гипофиза, либо коркового слоя надпочечников. Таким образом, в настоящее время не вызывает сомнения влияние эндокринных желез на возникновение и развитие диабета. Если учесть, что функции желез внутренней секреции находятся под регулирующим воздействием высших регуляторных центров, то станет понятной и роль центральной нервной системы в патогенезе сахарного диабета.

Основные свойства и химическое строение инсулина

Получение инсулина из поджелудочной железы и всестороннее изучение его свойств и роли в регуляции обмена углеводов в организме животных и человека являются неоценимым вкладом ученых в дело выяснения патогенеза и лечения сахарной болезни.

В Советском Союзе инсулин впервые был получен в 1922 г. в Харьковском органо-терапевтическом институте, возглавлявшемся тогда известным физиологом



В. М. Коган-Ясный (1889—1958).

В. Я. Данилевским. Значительная роль в усовершенствовании методики получения инсулина и успешного внедрения его в лечебную практику принадлежит В. М. Коган-Ясному.

Инсулин является белковым веществом. В 1926 г. Абель (J. Abel) впервые получил его в кристаллическом виде (рис. 4). Он состоит из следующих химических элементов: углерода, кислорода, водорода, азота и серы (C—53,8%; O—21,7%; N—14,3%; H—6,4% и S—3,2%). Кроме того, кристаллические препараты инсулина содержат около 0,3—0,6% цинка. Молекулярный вес этого гормона равен 6000. Он оптически активен, вращает плоскость поляризованного луча влево, растворим в слабокислой и щелочной среде, а также в 80% спирте. Гипогликемическая активность инсулина стандартизируется по понижению уровня сахара в крови кроликов после подкожного введения. Следует отметить, что биологическую оценку активности инсулина производят на серых кроликах, так как альбиносы, по данным К. Д. Саргина, резистентны к инсулину, а

черные кролики, напротив, весьма чувствительны к нему. Международная единица активности инсулина характеризует такое его количество, которое после инъекции кролику весом 2 кг, предварительно голодавшему в течение 24 часов, снижает уровень сахара в крови через 4 часа с момента введения до 45 мг%. Клиническая единица в 3 раза меньше международной. 1 мг кристаллического инсулина, согласно существующему стандарту, соответствует 24,5 единицам действия или одна единица инсулина содержится в 0,04082 мг препарата.

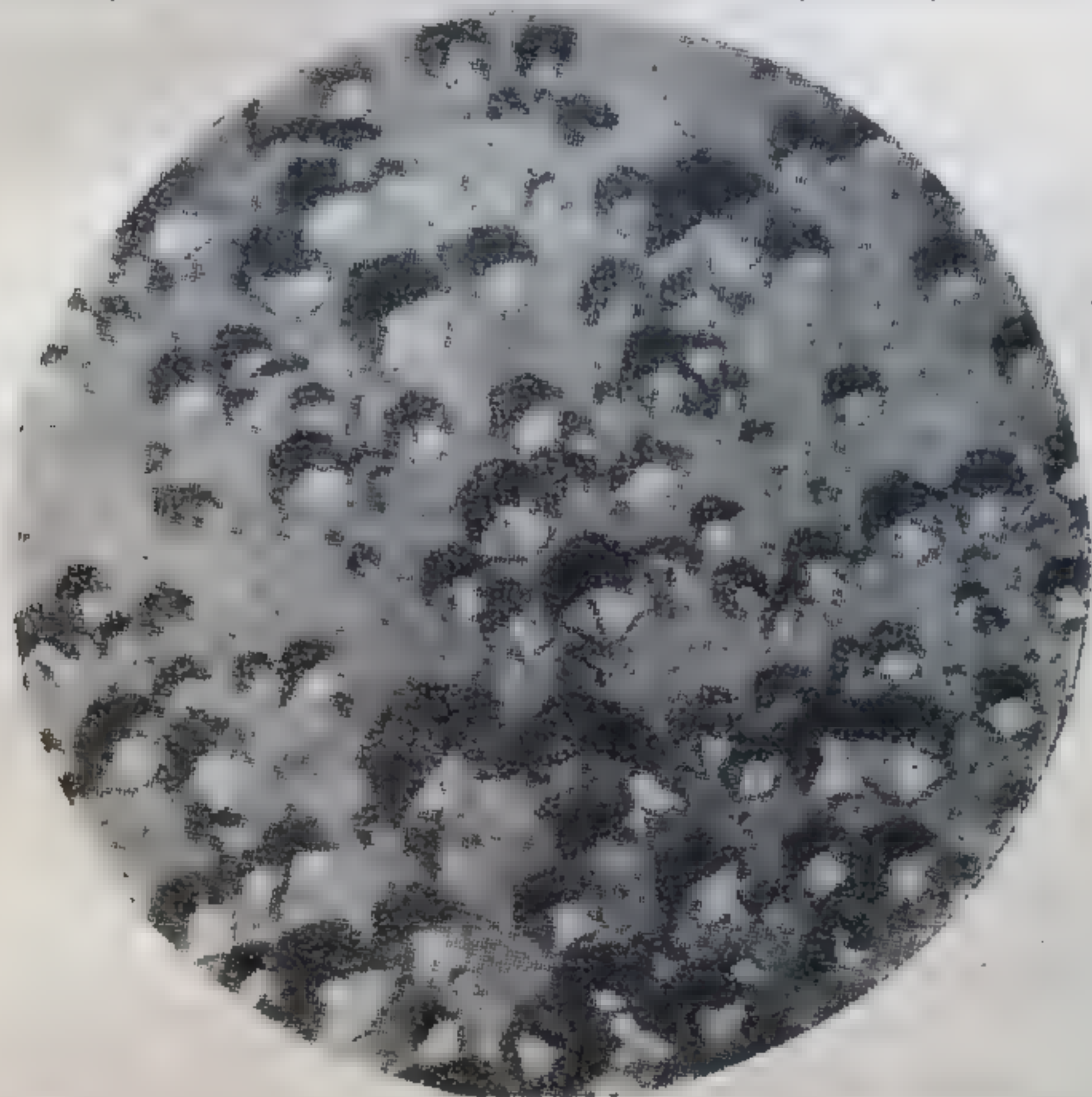


Рис. 4. Кристаллы инсулина под микроскопом (по Падру).

С лечебной целью инсулин вводят в организм либо подкожно, либо внутривенно. При введении *per os* инсулин не вызывает гипогликемического эффекта, так как под влиянием протеаз желудочно-кишечного тракта он разрушается. В животных тканях также содержится фермент — инсулиназа, расщепляющий этот гормон. Особенно богата инсулиназой печень.

Инсулин получают из поджелудочных желез рогатого скота, овец и свиней¹. Предварительно железы

¹ Из 1 кг поджелудочной железы извлекают около 2000 единиц инсулина. Интересно отметить: около 450 г поджелудочной железы получается из туш 8 свиней, 12 телят или 2 быков.

По данным Всемирной организации здравоохранения, потребность инсулина в период 1948—1958 гг. превышала 46 425 000 000 единиц (потребность США, Канады, Эфиопии и Либерии не учтена).

размельчают и извлекают инсулин подкисленным этиловым спиртом, а затем выделяют его из раствора осаждением различными реактивами. Подкисление спирта при получении инсулина из поджелудочной железы является необходимым условием. В кислой среде инактивируются протеолитические ферменты, содержащиеся в панкреатической железе, и тем самым создается условие для сохранения инсулина. Кстати, следует отметить, что первые попытки получения активного начала панкреатической железы после установления ее инкреторной функции заканчивались неудачей в связи с тем, что не умели разрушать протеолитические ферменты, вырабатываемые этой железой.

Структурными элементами инсулина, как и других белковых тел, являются аминокислоты. Установлено, что в построении молекулы инсулина принимает участие 16 различных аминокислот из 24 известных в природе, а именно: аланин, аргинин, аспарагиновая кислота, валин, гистидин, глицин, глутаминовая кислота, изолейцин, лейцин, лизин, пролин, серин, тирозин, треонин, фенилаланин и цистеин. Установлено также, что в инсулине содержится различных аминокислотных остатков 51.

В процессе изучения аминокислотного состава и способов соединения аминокислот между собой в молекуле белков исследователи разработали методы определения концевых аминокислот. Используя эти методы, удалось выяснить чередование аминокислот в молекуле инсулина, а затем расшифровать окончательно его химическое строение. Инсулин оказался первым представителем белковых веществ, у которых была установлена структура. Большая заслуга в выяснении строения инсулина принадлежит англичанину Санжеру (F. Sanger).

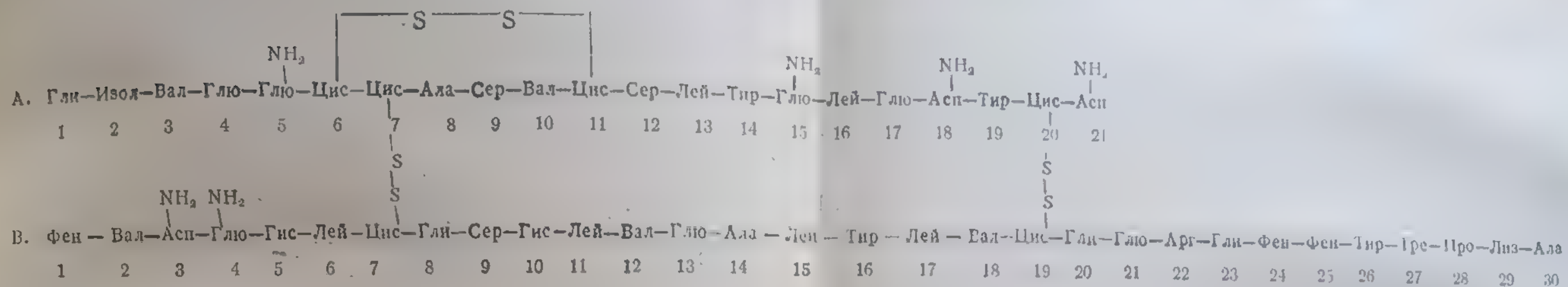
Молекула инсулина (молекулярный вес — 6000) состоит из значительного количества аминокислот, соединенных между собой в виде пептидов, составляющих две полипептидные цепочки: одна полипептидная цепь — А — состоит из 21 аминокислоты и называется глициновой, так как начинается с аминокислоты глицина, а вторая полипептидная цепь — В — содержит 30 аминокислот и по аналогии с первой цепочкой называется фенилаланиновой. Полипептидные цепи А и В соединены между собой двумя дисульфидными ($-S-S-$) мостиками. Установ-

ым эти-
раствора
исление
ной же-
й среде
одержа-
создаст-
следует
тивного
ения ее
в связи
ие фер-

других
ено, что
участие
природе,
ислота,
изолей-
реонин,
о в ин-
остат-

ава и
моле-
преде-
етоды,
лекуле
его хи-
редста-
овлена
ия ин-
anger).
00) со-
соеди-
их две
— А —
иновой,
вторая
от и по
анино-
собой
станов-

Химическая структура инсулина, полученного из поджелудочной железы быка (по Санжеру)



А и В—полипептидные

Название аминокислот

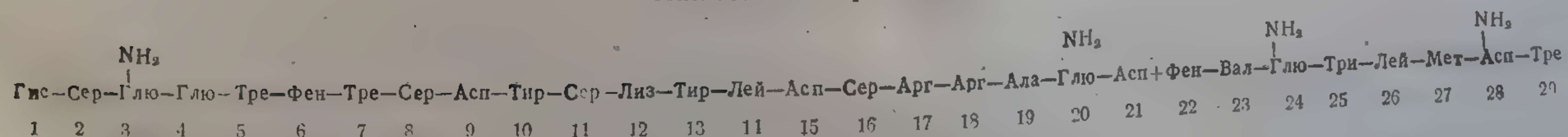
Ала—аланин	Лей—лейцин
Арг—аргинин	Лиз—лизин
Вал—валин	Про—пролин
Глю—глутаминовая кислота	Сер—серин
Гис—гистидин	Тир—тирозин
Гли—глицин (гликокол)	Тре—треонин
Изо ^{NH₂} —изолейцин	Фен—фенилаланин
	Цис—цистеин

(Асп NH₂—аспарагин)

(Цис—S—S—Цис—цистин)

(Глю—NH₂—глутамин)

Химическое строение глюкагона

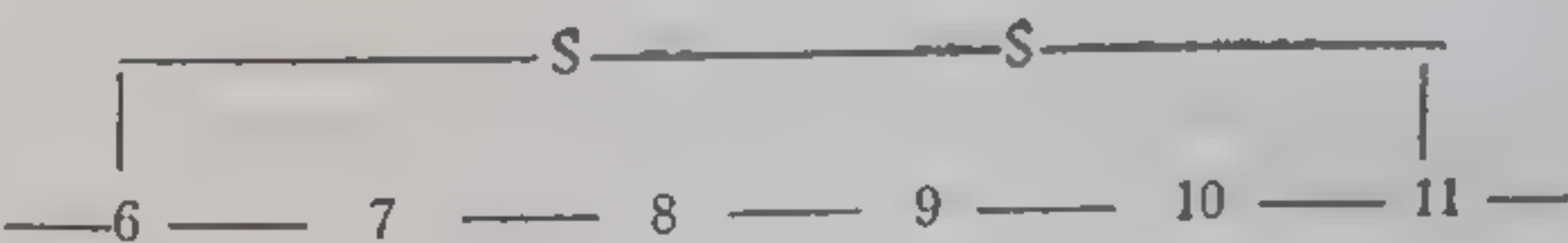


лено также, что полипептидная цепь А на одном конце имеет свободную аминогруппу, принадлежащую аминокислоте глицину, а на другом конце — свободную карбоксильную группу аспарагиновой кислоты. На одном конце полипептидной цепи В содержится свободная аминогруппа аминокислоты фенилаланина, а на другом конце — свободная карбоксильная группа аланина. Прилагаемая структура инсулина, заимствованная у Санжера, наглядно иллюстрирует расположение аминокислот в полипептидных цепочках А и В и соединение этих цепочек между собой в молекуле инсулина.

Необходимо указать, что инсулины, полученные из поджелудочных желез различных животных, в некоторой мере отличаются по химической структуре. Эти видовые отличия препаратов инсулина обусловлены различным чередованием аминокислот на небольшом участке, на месте расположения 8-й, 9-й и 10-й аминокислот полипептидной цепочки А, в пределах цикла, образованного дисульфидным мостиком между 6-й и 11-й аминокислотами.

Прилагаемая табл. 1 наглядно иллюстрирует видовые отличия инсулина.

Таблица 1

Чередование аминокислот						
	6	7	8	9	10	11
Инсулин из поджелудоч- ной железы						
Быка	—Цис—	Цис—	<u>Ала</u> —	<u>Сер</u> —	<u>Вал</u> —	Цис—
Свиньи	—Цис—	Цис—	<u>Тре</u> —	<u>Сер</u> —	<u>Изол</u> —	Цис—
Барана	—Цис—	Цис—	<u>Ала</u> —	<u>Гли</u> —	<u>Вал</u> —	Цис—
Лошади	—Цис—	Цис—	<u>Тре</u> —	<u>Гли</u> —	<u>Изол</u> —	Цис—
Кита	—Цис—	Цис—	<u>Тре</u> —	<u>Сер</u> —	<u>Изол</u> —	Цис—

Как видно из таблицы, одинаковое расположение аминокислот имеется в инсулине свиньи и кита. Инсу-

лин быка отличается от инсулина барана заменой серина на глицин, а инсулин лошади от гормона кита — заменой глицина на серин и т. д. В связи с этим интересно напомнить, что разнообразие белков в природе, как известно, зависит от чередования аминокислот в молекуле белка. Так, например, из 10 аминокислот при различном сочетании можно получить 3 628 800, а из 15 аминокислот — 1 307 674 368 000 белковых тел, обладающих различными физико-химическими свойствами. Поскольку инсулин, как и всякое другое белковое вещество, построен из различных аминокислот, в природе должно быть большое количество инсулинов, отличающихся как по химической структуре, так и по их свойствам. Однако выделенные в настоящее время препараты гормона из панкреатических желез различных видов животных, как было указано в табл. 1, по своему химическому строению почти не отличаются. При этом интересно отметить, что биологическая активность у всех инсулинов сохраняется одинаковой. По-видимому, незначительные различия в чередовании отдельных аминокислот на небольшом участке внутри дисульфидной петли пептидной цепи инсулина не оказывает существенного влияния на его биологические свойства. Однако в настоящее время следует считать установленным, что видовая специфичность белковых тел зависит от чередования аминокислот и что замена на определенных участках полипептидной цепи одного остатка аминокислоты на другой сопровождается изменением биологических свойств протеинов.

В истории биологической химии выяснение химического строения инсулина является историческим событием. Оно укрепило надежду на возможность искусственного воссоздания не только гормона инсулина, но и других сложнопостроенных белковых тел.

В 1923 г. Мурлин (J. R. Murlin) заметил, что инсулин при введении в организм вначале вызывает гипергликемию, а затем гипогликемию. Этот гипергликемический фактор Мурлином был назван глюкагоном. Дальнейшими исследованиями Бюргера (M. Bürger) было установлено, что этот эффект наиболее интенсивно выступает при применении недостаточно очищенных препаратов инсулина. При инъекции хорошо очищенных препаратов гипергликемическая реакция не наблюдалась.

Естественное
получается
гормона
фактор
из крист
белково
животно
ви. На о
о том, ч
инсулин,
вающий
1956 г.
глюкаго
ское стр

Глюк
ется по
с молек
сом 34
щим из
ных а
а всего
нокисло
ков. В
глюкаго
слоты,
между
зуют од
тидную
Химичес
ние гли
но в
схеме.

По д
исследо
кагон
фермент
распад
ственно
в других
чине сп
гликоген
гипергли
гликеми

Естественно, возникал вопрос — не является ли инсулин, получаемый из панкреатической железы, смесью двух гормонов — гипогликемического и гипергликемического факторов. Позднее это предположение оправдалось: из кристаллического инсулина было выделено вещество белковой природы, которое при введении в организм животного вызывало повышение уровня сахара в крови. На основании этих данных было сделано заключение о том, что поджелудочная железа выделяет не только инсулин, но и продуцирует второй гормон, обуславливающий гипергликемию. Это было подтверждено в 1956 г. В. Бромером (W. Bromer), который выделил глюкагон в кристаллическом виде и изучил его химическое строение (рис. 5).

Глюкагон является полипептидом с молекулярным весом 3482, состоящим из 15 различных аминокислот, а всего — из 29-аминокислотных остатков. В молекуле глюкагона аминокислоты, соединяясь между собой, образуют одну полипептидную цепочку. Химическое строение глюкагона дано в прилагаемой схеме.

По данным ряда исследователей, глюкагон активизирует фермент фосфорилазу и таким образом усиливает распад гликогена печени. Глюкагон не оказывает существенного влияния на распад гликогена, содержащегося в других органах, и, в частности, мышцах. По этой причине специфическое действие глюкагона — расщеплять гликоген печени на глюкозу и таким образом вызывать гипергликемический эффект — обозначается как гипергликемический и гликогенолитический фактор (HGF).

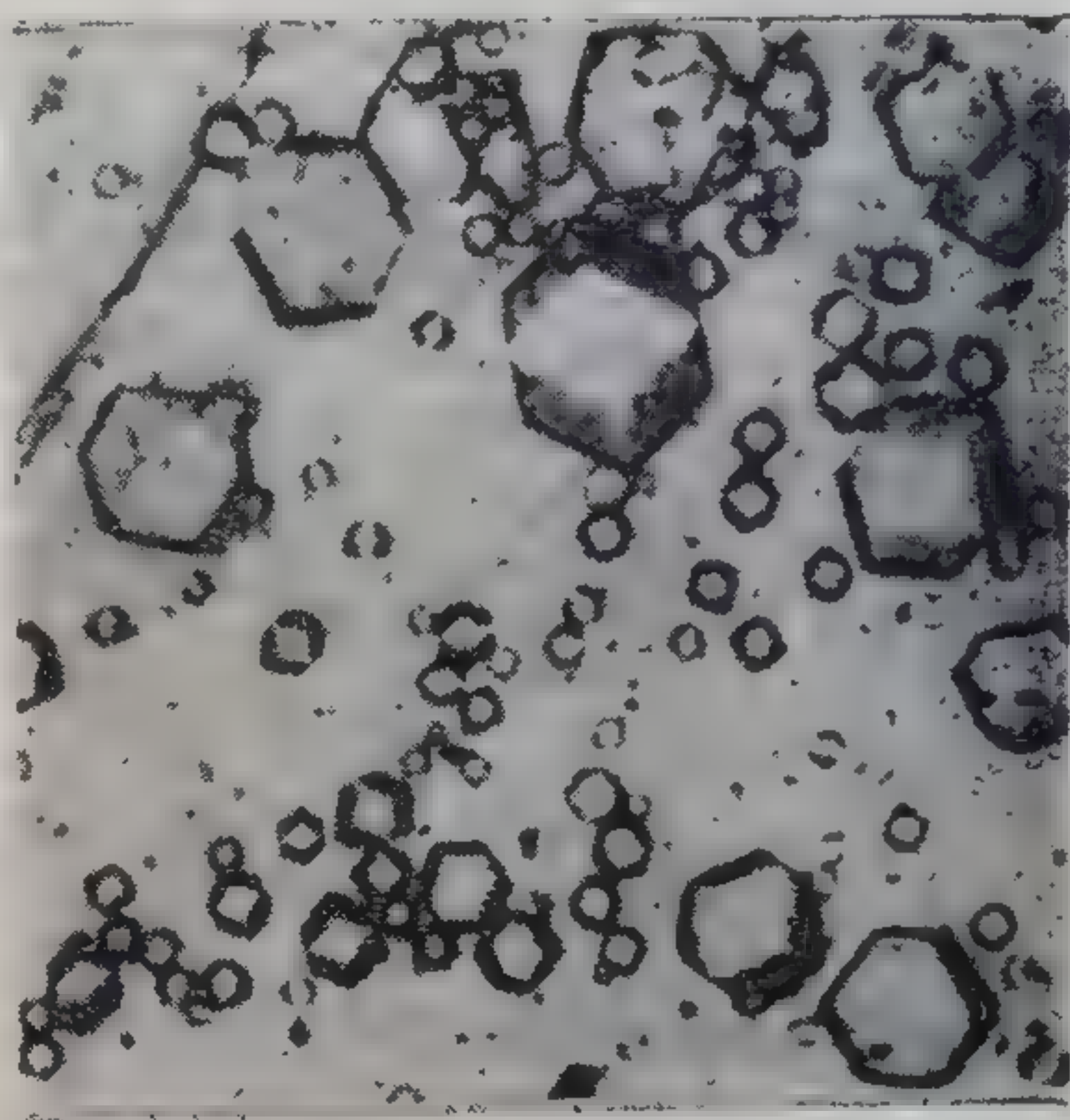


Рис. 5. Кристаллы глюкагона под микроскопом (по Штаубе).

Биологическая роль глюкагона определяется тем, что этот гормон предохраняет организм от чрезмерного понижения уровня сахара крови под влиянием инсулина. Он всегда сопутствует инсулину. Антагонистическое действие глюкагона по отношению к инсулину способствует сохранению на физиологическом уровне концентрации глюкозы крови в организме животных.

В настоящее время большинство исследователей признает, что глюкагон выделяется α -клетками поджелудочной железы. Доказательством этого вывода является тот факт, что при избирательном поражении α -клеток, например, хлористым кобальтом глюкагон не продуцируется. Напротив, если подвергаются разрушению только β -клетки, например аллоксаном, то образование глюкагона не прекращается.

В последние годы доказано, что глюкагон не только обладает гипергликемизирующим действием, но и усиливает потребление глюкозы мышцами в присутствии инсулина. Длительное введение глюкагона в организм животных вызывает развитие диабета.

Глава II

ВЛИЯНИЕ ИНСУЛИНА НА УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН

Углеводный обмен значительно отличается от других видов обмена. Животный организм на многие внешние и внутренние раздражители реагирует в первую очередь сдвигами в обмене углеводов, в то время как в метаболизме белков и жиров никаких изменений не отмечается. В связи с этим следует признать, что одной из форм ответной реакции животного организма на различные воздействия является изменение в обмене углеводов. Такая специфическая реакция к меняющимся условиям жизни свидетельствует о наличии у животных таких механизмов, которые способствуют либо отложению углеводов в тканях, либо мобилизации их для текущих нужд организма. Этот процесс сопровождается гипо- и гипергликемическими сдвигами. Что является в этих случаях причиной нарушения именно углеводного, а не другого какого-либо обмена, до сих пор еще остается малоизученным. Наиболее вероятным представляется предположение о том, что гликемические сдвиги являются одной из приспособительных реакций организма, — качество, выработавшееся в процессе эволюции животного мира. Это тем более вероятно, что углеводы по сравнению с белками и жирами относительно низкомолекулярные соединения, подвергающиеся быстрому и легкому окислению. При этом выделяется энергия, усиливается поглощение тканями кислорода и тем самым в организме создаются оптимальные условия для его функционирования в меняющихся условиях жизни. Уровень сахара в циркулирующей крови при самых различных физиологических условиях колеблется в узких пределах — от 80 до 120 мг%. Непрерывное поступление сахара с током крови в клетки является одним из условий для их активной деятельности. Клетки не могут

нормально функционировать без использования энергии. Наиболее эффективным источником энергии для клеток являются углеводы: при окислении 1 грамм-молекулы глюкозы освобождается 673 000 кал — потенциальная химическая энергия. Кратковременное снижение концентрации сахара в крови ниже 80 мг%, т. е. уменьшение подачи к тканям источника энергии — глюкозы, сопровождается тяжелыми расстройствами в жизнедеятельности организмов.

Потребление углеводов тканями зависит от функционального состояния организма. Так, например, при интенсивной работе имеет место значительное усвоение сахара тканями. Усиленное потребление углеводов должно бы привести к гипогликемии. Однако в нормальных условиях уровень глюкозы в крови почти не меняется. Увеличение содержания сахара в крови, т. е. гипергликемия, наступает при приеме больших количеств углеводной пищи, при эмоциональных переживаниях и т. д. Эти колебания в уровне сахара крови, являющиеся результатом различных воздействий, нормализуются так же быстро, как скоро они и возникают. Это явление свидетельствует о наличии у животных весьма совершенных механизмов регуляции углеводного обмена.

Характерные и весьма демонстративные признаки, наступающие после депанкреатизации животных, аналогичны тем, которые наблюдаются и у людей, страдающих диабетом. Одним из ярких и ранних проявлений его является гипергликемия и как следствие ее — глюкозурия. Меринг и Минковский еще в своих ранних работах установили, то после удаления поджелудочной железы гипергликемия наступает быстро, через 3—5 часов после операции. Необходимо, однако, отметить, что чувствительность к удалению железы и степень нарушения в связи с этим углеводного обмена у различных видов теплокровных и холоднокровных животных, а также и у птиц не одинаковы. Наиболее чувствительны в этом отношении теплокровные.

При диабете, поскольку гипергликемия удерживается в течение всей болезни, расход углеводов весьма значителен как в связи с выделением большого количества сахара с мочой, так и вследствие непрерывного потребления углеводов тканями. Естественно, возникает

вопрос
центра
бете?

В
гиперг
стране
окисле
углево
сахара

Пре
имеет
тканях,
блюден

а) д
ные са
стью то

б) с
мочой,
оказыва

характе
личества
но и сах

в) ср
дыхател

г) ра
точного

д) ус
ви в тка

введений
мировани

На п
убедител

фактов,
непотреб

слу этих
во-пер
треблени

ции инсу
ченных
(декапит
во-вто
может с
так, нап

вопрос: за счет каких же источников повышается концентрация сахара в крови при панкреатическом диабете?

В настоящее время по вопросу о происхождении гипергликемии при сахарной болезни наиболее распространены, с одной стороны, теория недостаточного окисления углеводов в тканях (теория непотребления углеводов), с другой — теория чрезмерной продукции сахара и усиленного выделения его печенью.

Предпосылкой для утверждения, что при диабете имеет место недостаточность окисления углеводов в тканях, послужили следующие экспериментальные наблюдения:

а) депанкреатизированные животные, а также больные сахарным диабетом выделяют из организма полностью то количество глюкозы, которое им вводится извне;

б) отношение количества глюкозы, выделенной с мочой, к выделенному количеству азота (D:N) нередко оказывается постоянной величиной и может служить характеристикой не только степени выделения всего количества глюкозы, введенной извне, т. е. непотребления, но и сахара, образующегося из белковых веществ;

в) сравнительно низкая величина (меньше единицы) дыхательного коэффициента;

г) развитие ацидоза, характерного признака недостаточного окисления углеводов в организме животных;

д) усиленный переход сахара из артериальной крови в ткани, главным образом в скелетные мышцы, при введении инсулина депанкреатизированным, гепатэктомированным и эвисцерированным животным.

На первый взгляд эти доводы кажутся достаточно убедительными. Однако имеется ряд неопровержимых фактов, которые свидетельствуют не в пользу теории непотребления углеводов организмом диабетиков. К числу этих фактов следует отнести:

во-первых, доказательства в пользу усиленного потребления углеводов скелетными мышцами при инъекции инсулина основаны на результатах опытов, полученных применением весьма несовершенной методики (декапитация, гепатэктомия и т. д.);

во-вторых, величина дыхательного коэффициента не может служить мерилем окисления только углеводов; так, например, если голодающим животным давать

большие количества углеводов, то, несмотря на нормальное окисление последних, дыхательный коэффициент не повышается;

в-третьих, дыхательный коэффициент может понижаться даже при повышенном окислении углеводов в тканях, если в органах животных имеет место усиленное образование углеводов из белков и жиров; в этих случаях величина дыхательного коэффициента приближается к коэффициенту окисления протеинов и липидов.

Другой теорией, объясняющей причину повышения уровня сахара крови в организме депанкреатизированных животных, является так называемая теория гиперпродукции углеводов в печени. Согласно представлению сторонников этого взгляда, повышение концентрации сахара в крови при гипoinsулинизме (или при депанкреатизации животных) не зависит от недостаточного окисления углеводов. Гипергликемия при диабете является результатом усиленного образования глюкозы из гликогена печени, а также за счет гликогенного резерва других депо, в частности скелетных мышц, вследствие выпадения инкреторной функции поджелудочной железы.

Эти две теории происхождения гипергликемии конкурировали между собой в течение длительного времени. В настоящее же время наиболее экспериментально обоснованной теорией происхождения гипергликемии при диабете является теория сверхпродукции глюкозы печенью. Этому взгляда придерживается большинство отечественных эндокринологов.

Известно, что в течение многих лет всесторонним изучением углеводного обмена при диабете занят С. Г. Генес и сотрудники руководимой им лаборатории. На основе полученных результатов этот автор пришел к следующим выводам: а) в печени депанкреатизированных животных происходит усиленное образование углеводов из белков и жиров; б) печень животного, больного диабетом, выделяет в кровь глюкозу в большем количестве, чем печень нормального животного; в) ткани как диабетических, так и здоровых организмов потребляют приблизительно одинаковое количество сахара.

При изучении обмена углеводов в диабетическом организме исследователи особый интерес стали проявлять к гликогену печени и других органов. О том, что содер-

жание г
щается
Меринга
но и в
В. М.
Н. Н. Я
удалени
в печен
В лит
бот, посе
нентов пр
новлено,
после уд
диабете
т. е. им
Особь
водов в
депанкреа
исследова
обмене уг
вотных по
животных
лочной к
Таким
но, что н
характериз
проводя
демией и
мышцах и
В насто
тает, что
обусловлив
нием клеточ
и в) наруш
и гликоген
В течен
обмена вещ
оставался н
этом направ
углеводного
стало возмо
функции под
З. С. В Захаров

жание гликогена печени при диабете резко падает, сообщается не только в ранних работах Бантинга и Беста, Меринга и Минковского, Маклеода (J. J. MacLeod) и др., но и в более поздних исследованиях. Так, например, В. М. Веселкина, С. М. Лейтес, И. М. Нейман, Н. Н. Яковлев и др. указывают, что у животных после удаления поджелудочной железы количество гликогена в печени и мышцах резко падает.

В литературе имеется также большое количество работ, посвященных изучению обмена углеводных компонентов при диабете, в частности молочной кислоты. Установлено, что количество молочной кислоты в крови после удаления поджелудочной железы, а также при диабете значительно превышает нормальный уровень, т. е. имеет место гиперлактацидемия.

Особый интерес представляло изучение обмена углеводов в центральной нервной системе при диабете и у депанкреатизированных животных. В результате этих исследований установлены характерные изменения в обмене углеводов, а именно: мозг диабетических животных потребляет глюкозы больше, чем мозг здоровых животных; увеличивается содержание гликогена и молочной кислоты.

Таким образом, из краткого обзора литературы видно, что нарушение углеводного обмена при диабете характеризуется главным образом гипергликемией, сопровождающейся глюкозурией, а также гиперлактацидемией и понижением гликогенного резерва в печени, мышцах и других органах.

В настоящее время большинство исследователей считает, что нарушение обмена углеводов при диабете обуславливается следующими факторами: а) понижением клеточной проницаемости для углеводов, б) нарушением процессов фосфорилирования глюкозы в печени и в) нарушением процессов перехода сахара в жиры и гликоген.

В течение долгого времени механизм нарушения обмена веществ, в частности углеводного, при диабете оставался неразгаданным, несмотря на обилие работ в этом направлении. Выяснение многих сторон регуляции углеводного обмена, а также механизма его нарушения стало возможно лишь после установления инкреторной функции поджелудочной железы и ее роли в возникно-

вании сахарного диабета и в особенности после выделения инкрета этой железы — инсулина.

Впервые инсулин был применен Бантингом, Бестом, Коллипом (J. B. Collip), Маклеодом и Флетчером (A. A. Fletcher) на животных, у которых предварительной депанкреатизацией вызывался диабет с высокой степенью нарушения углеводного обмена, а также на больных сахарной болезнью. Эти опыты показали, что введение гормона сопровождается довольно быстрым и значительным снижением концентрации сахара в крови. Сахаропонижающее действие инсулина было установлено при нарушениях углеводного обмена, вызванных не только дисфункцией или удалением поджелудочной железы. Гипогликемический эффект при инъекции инсулина наступает как у нормальных животных, так и при различных патологических состояниях организма.

После детального изучения на животных влияния инсулина на обмен углеводов его стали применять при лечении сахарной болезни человека. Как известно, в настоящее время инсулин является одним из наиболее эффективных средств, применяемых при лечении сахарного диабета; он находит широкое применение в медицинской практике при лечении многих других заболеваний.

Необходимо отметить, что инсулиновый эффект не ограничивается только снижением уровня сахара в крови и восстановлением гликогенного резерва во всех органах и тканях. Инсулин оказывает то или иное действие на все виды обмена.

Много работ посвящено изучению действия инсулина в зависимости от условий его применения, а также выяснению влияния дозы и способа введения инсулина на характер, продолжительность и быстроту наступления гипогликемического эффекта, на потребление углеводов тканями, а также изучению его действия и на другие виды обмена. Кроме того, исследователи уделяют большое внимание характеристике индивидуальной чувствительности организма к инсулину.

Результаты этих исследований показали следующее:

1) не все животные одинаково реагируют на введение инсулина: имеет место индивидуальная реакция между отдельными индивидуумами в пределах одного и того же вида;

2) ст
же в тк
инсулина
3) ра
ганизм
вызывае
ский эф
4) па
жение ко
лимфе, и
5) чр
почти у
стройств
6) по
характер
7) ги
проявляе
нем саха
эфиром, и
рода, уко
укол), а
8) ско
исходного
вержена
уровень
3—4 часа
раньше,
9) чувс
ного функ
мер, физи
ние, авита
гормону, и
лина при
температу
10) вве
ствует не
влияние и
Таким
ние на орг
сит от инд
вий существ
которых пр
дует, одна
3*

2) степень падения уровня глюкозы в крови, а также в тканях, как правило, зависит от дозы введенного инсулина;

3) различные способы введения этого гормона в организм животных (в кровь, подкожно, субокципитально) вызывает приблизительно одинаковый гипогликемический эффект;

4) парентеральное введение инсулина вызывает снижение концентрации сахара не только в крови, но и в лимфе, и в спинномозговой жидкости;

5) чрезмерное снижение уровня глюкозы в крови почти у всех животных сопровождается нервными расстройствами;

6) понижение температуры тела является довольно характерной реакцией животных на введение инсулина;

7) гипогликемический эффект от инъекции инсулина проявляется не только у животных с нормальным уровнем сахара крови, но и при гипергликемиях, вызванных эфиром, морфином, кураре, адреналином, окисью углерода, уколom в дно IV мозгового желудочка (сахарный укол), асфиксией и др.;

8) скорость нарастания концентрации сахара до исходного уровня после инсулиновой гипогликемии подвержена также индивидуальным колебаниям: у одних уровень сахара достигает исходной величины через 3—4 часа после инъекции инсулина, у других — либо раньше, либо значительно позднее;

9) чувствительность к инсулину зависит от различного функционального состояния организма; так, например, физическое перенапряжение, неполноценное питание, авитаминозы повышают чувствительность к этому гормону, и, наоборот, сахаропонижающее действие инсулина при обильном приеме воды, резком охлаждении температуры тела и т. д. ослабляется;

10) введение инсулина в организм животного действует не только на обмен углеводов, но оказывает влияние и на другие виды обмена и т. д.

Таким образом, инсулин оказывает различное влияние на организм животного, а характер эффекта зависит от индивидуальных особенностей организма, условий существования животного, а также условий, при которых производится воздействие этим гормоном. Следует, однако, подчеркнуть, что гипогликемиче-

ский эффект при инсулинизации животных является специфической и наиболее быстро наступающей реакцией организма на экзогенное введение инсулина.

В настоящее время накопилась огромная литература по вопросу о механизме возникновения гипогликемии при инсулинизации животных.

Основная проблема, которая возникает при изучении механизма действия инсулина, так же как и других гормонов, прежде всего заключается в установлении точки приложения, т. е. места действия этих веществ.

По вопросу о механизме действия инсулина определились две противоположные точки зрения. Согласно одной из них, инсулин действует непосредственно на центральную нервную систему, а затем возникающие импульсы направляются на периферию, вызывая ряд характерных явлений, в том числе и гипогликемический эффект. Согласно другой, объектом непосредственного действия этого гормона является периферическая клетка.

При изучении механизма действия инсулина все исследователи исходили из специфического влияния его на углеводный обмен. При этом снижение уровня сахара крови являлось основным тестом для выяснения сущности действия инсулина. Другими словами, механизм действия инсулина изучался с точки зрения либо усиленного или замедленного образования сахара в организме, либо усиленного потребления или непотребления углеводов тканями. На этой основе возникли наиболее распространенные теории периферического действия инсулина: с одной стороны, «печеночная», с другой — «мышечная». По представлению сторонников «печеночной» теории, точкой приложения инсулина является печень, печеночная клетка. Напротив, авторы «мышечной» теории утверждают, что инсулин первично действует на мышечную ткань. Гипогликемический эффект при введении инсулина представителями «печеночной» теории рассматривается как результат повышенного гликогенеза в печени и одновременно уменьшенного выделения сахара печенью в кровь. Понижение концентрации глюкозы в крови при инсулинизации последователи «мышечной» теории объясняют усилен-

ным переходом
ным потребле
В качестве
ного действи
сторонники
гликогена и
инсулина и
введения. В
ляющих эту
Большинс
обмен углево
тизированных
а) при уд
выделяемого
а при введен
значительная
б) при не
низме перехо
не понижен;
результатом
ной крови, а
ния печенью
в) при ги
увеличение по
ца, стенками
г) потребл
зависимости с
крови: чем б
меньше он в
сахара прите
в кровь;
д) гипогли
на менее выр
и т. д.
Подтвержд
лина могут
А. М. Брейтбу
бург, А. С. З
инсулин умен
чени. По дан
de Duve), у г
вление инсули
фузией мень

ным переходом сахара из крови в ткани, т. е. повышенным потреблением сахара мышцами.

В качестве убедительного довода в пользу первичного действия инсулина на печень, как правило, все сторонники этого взгляда приводят факт исчезновения гликогена из печени при недостатке или отсутствии инсулина и накопление этого полисахарида после его введения. В литературе имеется много данных, подкрепляющих эту точку зрения.

Большинство авторов, изучая влияние инсулина на обмен углеводов у нормальных, а также у депанкреатизированных собак, установило:

а) при удалении поджелудочной железы количество выделяемого печенью сахара в кровь резко возрастает, а при введении инсулина этим животным наблюдается значительная задержка глюкозы печенью;

б) при недостатке или отсутствии инсулина в организме переход сахара из артериальной крови в ткани не понижен; гипергликемия при диабете не является результатом уменьшения перехода сахара из артериальной крови, а следствием увеличивающегося его выделения печенью в кровь;

в) при гиперинсулинизме наблюдается некоторое увеличение потребления глюкозы лишь мышцами сердца, стенками кишок и мозгом;

г) потребление сахара печенью находится в прямой зависимости от количества глюкозы, циркулирующей в крови: чем больше сахара притекает к печени, тем меньше он выделяется печенью в кровь; чем меньше сахара притекает к печени, тем больше он выделяется в кровь;

д) гипогликемический эффект при введении инсулина менее выражен при различных поражениях печени и т. д.

Подтверждением «печеночной» теории действия инсулина могут служить экспериментальные наблюдения А. М. Брейтбург и М. Л. Мирер, а также А. М. Брейтбург, А. С. Зиберт и В. Н. Ментова, установивших, что инсулин уменьшает интенсивность гликогенолиза в печени. По данным Букерта и де Дюве (J. P. Bouckaert, de Duve), у гепатэктомированных животных возникновение инсулиновой гипогликемии предупреждается инфузией меньшего количества глюкозы, чем у животных

с интактной печенью, а переход сахара из крови в ткани у этих животных наблюдается лишь при введении весьма высоких доз инсулина — до 400 единиц [Марковиц (I. Markowitz)].

Таким образом, инсулиновая гипогликемия многими авторами рассматривается как результат непосредственного действия этого гормона на интенсивность сахарообразования в печени, а не как следствие усиленного потребления углеводов мышцами.

В основе «мышечной» теории происхождения гипогликемии при гиперинсулинизме также лежит идея периферического действия этого гормона. Сторонники этого взгляда считают, что точкой приложения инсулина являются мышцы и что гипогликемия возникает в результате усиленного потребления углеводов мышцами. Экспериментальное обоснование этой теории дается в работах Беста, Манна и Магата (F. C. Mann, T. B. Magath). Цитируемые авторы в опытах на гепатэктомированных, депанкреатизированных и энтеростомизированных животных установили переход сахара из артериальной крови в скелетные мышцы при введении инсулина.

Эти исследования послужили основанием для утверждения о первичном действии инсулина на мышечную ткань. Для подтверждения «мышечной» теории действия инсулина многие авторы ссылаются на данные своих исследований, хотя эти данные не являются непогрешимыми и общими для всех животных. Так, если ввести инсулин в сосуды, снабжающие определенную группу мышц конечностей, то имеет место усиленный переход сахара в мышцы этой конечности. Кроме того, в пользу «мышечной» теории действия инсулина приводятся факты повышения дыхательного коэффициента при введении инсулина депанкреатизированным животным; случаи уменьшения количества гликогена в печени нормальных животных при инъекции инсулина и при одновременной даче глюкозы; усиленное окисление углеводов в изолированной мышечной ткани предварительно инсулинизированных животных и т. д.

Экспериментальные исследования Н. Н. Яковлева (частично и Н. В. Веселкина) позволили установить ряд характерных особенностей в обмене углеводов в мышцах. К числу этих особенностей относятся:

а) ляют сахара кемин;
б) билиза
в) жат м образ
г) живот та, чем
д) живот (анало инсули
е) рован ролиза
На вод о цессов ванием мышеч мышц лению на угле через
Пр на мы кой пр прило
Сл объяс
лина козы сахар полож работ зульт
Н. П. Е. Ф. В. О.

а) мышцы депанкреатизированных животных выделяют в окружающую среду значительное количество сахара и тем самым способствуют развитию гипергликемии;

б) в «диабетической» мышце понижен процесс стабилизации гексозофосфата;

в) мышцы депанкреатизированных животных содержат меньшее количество гликогена, а способность к образованию молочной кислоты понижена;

г) мышцы депанкреатизированных и голодающих животных содержат меньшее количество гексозофосфата, чем мышцы нормальных животных;

д) при введении инсулина депанкреатизированному животному увеличивается содержание гексозофосфата (аналогичная картина наблюдается и при введении инсулина голодающим животным);

е) под влиянием инсулина в мышцах депанкреатизированных животных восстанавливается процесс фосфолиза гликогена и т. д.

На основании этих данных Н. Н. Яковлев делает вывод о том, что инсулин является: а) регулятором процессов углеводного обмена, связанных с фосфорилированием сахаров; б) способствует прочной фиксации мышечного гликогена; в) повышает проницаемость мышц для сахара и т. д. Таким образом, по представлению Н. Н. Яковлева, регулирующее влияние инсулина на углеводный обмен осуществляется через периферию, через мышцы.

При этом автор указывает, что «...действие инсулина на мышечный химизм хотя и имеет своей основной точкой приложения самую мышцу, но имеет и другие точки приложения — вне ее».

Следует отметить, что некоторые исследователи объясняют механизм гипогликемического действия инсулина не только преимущественным потреблением глюкозы мышцами, но и общим усилением потребления сахара периферическими тканями и органами. Это предположение находит подтверждение в экспериментальных работах большой группы авторов. К ним относятся результаты опытов Н. С. Веллера и др., С. Г. Генеса, Н. П. Кочневой, З. Н. Казимировой, М. И. Прохоровой, Е. Ф. Иваненко и А. О. Войнар, И. М. Нейман и В. О. Соколова, Крендалла (L. A. Crandall), Керра и

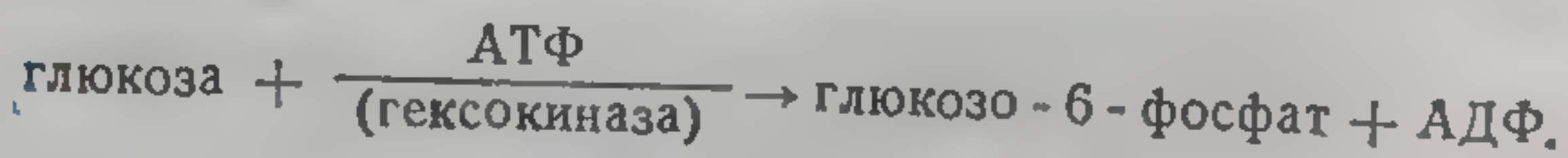
Гантуса (S. E. Kerr, M. Ghantus), Мейталера и Штанке (E. Meithaler, E. Stahnke) и др. Этими авторами установлено, что под влиянием инсулина происходит, с одной стороны, усиленное выбрасывание печенью глюкозы, с другой — увеличение потребления сахара не только мышцами, но и другими органами (например, почками, легкими, мозгом).

Механизм действия инсулина

Мы достаточно подробно рассмотрели «печеночную» и «мышечную» теории возникновения гипергликемии при диабете и гипогликемии при введении инсулина. Возникает вопрос: изменились ли наши знания о механизме действия инсулина за последние годы? Благодаря успехам, достигнутым в познании закономерностей обмена углеводов в организме нормальных и диабетических животных, расширились наши представления и о механизме действия инсулина. Мы считаем целесообразным изложить в краткой форме эти данные.

Большинство современных исследователей придерживается такого мнения, что инсулин повышает скорость превращения глюкозы в глюкозо-6-фосфат, усиливает проницаемость клеточных мембран для глюкозы и влияет на окислительное фосфорилирование и цикл трикарбоновых кислот.

Влияние инсулина на фосфорилирование глюкозы. Интенсивность окисления глюкозы до конечных продуктов зависит от скорости образования глюкозо-6-фосфата, катализируемого ферментом гексокиназой. Источником фосфорной кислоты при этой реакции является аденозинтрифосфорная кислота. Схематически это можно изобразить следующим образом:



Как указывают В. С. Ильин и К. Ф. Кори, гексокиназная реакция является первой реакцией, определяющей вовлечение глюкозы в обмен.

В связи с тем что одним из важных признаков нарушения углеводного обмена при диабете является гипергликемия, возникла мысль о том, не является ли повы-

шение уровня гексокиназы цессов фос было под (С. Ф. Соли, что эки ческих кривии, а при восстановл значительн ванными к инсулин не углеводов, основании о том, что только на

Об акти ную реак (S. S. Che наблюдали замедленно ние окисл окисление этих дан образовани организме нарушен глюकोкина бетической в глюкозу мугазы и не изменя недостатк ной реак печени гли при диабе По пре рии, инсул рования ф фосфорилр фата — не углеводно некое дых

и Штанке
рами уста-
одит, с од-
о глюкозы,
не только
почками.

еночную»
глицемии
инсулина.
я о меха-
лагодаря
остей об-
абетиче-
ения и о
елесооб-

придер-
ает ско-
с, усили-
глюкозы
и цикл

и р о в а-
глюкозы
зования
м гексо-
и этой
та. Схе-
образом:

АДФ.

кокиназ-
еляющей

ков нару-
ся гипер-
ти повы-

шение уровня глюкозы в крови результатом торможения гексокиназной реакции в тканях, т. е. угнетения процессов фосфорилирования глюкозы. Это предположение было подтверждено в 1945—1950 гг. К. и Г. Кори (С. F. Cori и G. T. Cori). Эти авторы впервые установили, что экстракты различных тканей аллоксандиабетических крыс угнетают активность гексокиназной реакции, а при добавлении инсулина действие гексокиназы восстанавливается. Было также показано, что инсулин значительно усиливает потребление глюкозы эвисцерированными крысами. Интересно отметить, что в этих опытах инсулин не оказывал влияния на потребление других углеводов, как, например, фруктозы и маннозы. На основании этих данных было высказано предположение о том, что инсулин оказывает активирующее влияние только на глюкогексокиназу.

Об активирующем влиянии инсулина на глюкокиназную реакцию указывают также Черник и Чайков (S. S. Chernick, R. L. Chaikoff). Цитируемые авторы наблюдали в срезах печени диабетических животных замедленное фосфорилирование глюкозы, нарушение окисления глюкозы до CO_2 , в то время как окисление фруктозы протекало нормально. На основе этих данных авторы пришли к заключению, что образование фруктозо-6-фосфата в диабетическом организме не нарушено, а синтез глюкозо-6-фосфата нарушен и это обусловлено изменением активности глюкокиназы. В дальнейшем было показано, что в диабетической печени не нарушено превращение фруктозы в глюкозу и, следовательно, активность фруктокиназы, мугазы и изомеразы печени диабетических животных не изменяется. Таким образом, удалось доказать, что недостаток инсулина вызывает торможение гексокиназной реакции, в результате чего нарушается синтез в печени гликогена из глюкозы и возникает гипергликемия при диабете.

По представлению сторонников гексокиназной теории, инсулин является необходимым субстратом активирования фермента глюкокиназы, обеспечивающей фосфорилирование глюкозы с образованием глюкозо-6-фосфата — необходимого субстрата на всех этапах углеводного обмена (синтез гликогена, гликолиз, тканевое дыхание). Однако необходимо указать, что неко-

торые авторы (Р. М. Бекина и А. Н. Петрова) считают, что уменьшение глюкозо-6-фосфата может происходить не только при торможении гексокиназной реакции в печени диабетических животных, но и от повышенной активности глюкозо-6-фосфатазы, т. е. количество фосфорилированной глюкозы зависит не только от фосфорилирующего, но и от дефосфорилирующего агента.

Большое внимание было уделено выяснению механизма торможения гексокиназной реакции при недостатке инсулина в организме [В. С. Ильин и Г. В. Титова, В. С. Ильин и К. И. Шаныгина, Валланс-Овен (J. Vallance-Owen), К. Ф. Кори и др.].

По данным Валланс-Овена, у депанкреатизированных кошек инсулин, добавленный к плазме (опыты *in vitro*), инактивируется. Если у депанкреатизированных кошек удалить гипофиз или надпочечники, то активность инсулина сохраняется. На основе этих данных было высказано предположение о том, что гормоны гипофиза и коры надпочечников играют важную роль в ингибировании инсулина. К. Кори и Г. Кори с сотрудниками в 1945—1947 гг. показали, что экстракты из коры надпочечников тормозят активность глюкокиназы, а добавление экстракта из передней доли гипофиза усиливает это торможение.

По данным К. Кори и Г. Кори, торможение глюкокиназной реакции, вызванное экстрактами коры надпочечников и передней доли гипофиза, устранялось при добавлении инсулина. Дальнейшие исследования показали, что субстратом, оказывающим тормозящее действие на глюкокиназу, является β -липопротеиновая фракция плазмы крови. Так, например, в 1953 г. Борнштейн (I. Bornstein) с сотрудниками установили, что β -липопротеиновая фракция, выделенная из плазмы диабетических животных и людей, тормозит глюкокиназу мышечных экстрактов. Позднее было доказано, что β -липопротеин, извлеченный из плазмы, содержащей недостаточное количество инсулина (у аллоксандиabeticких и голодающих животных), также тормозит глюкокиназную реакцию. При этом необходимо отметить, что β -липопротеин, выделенный из плазмы нормальных животных, не обладал тормозящим свойством. Торможение глюкокиназной реакции при действии

β -липопрот
малось до
В этой
представля
В. С. Иль
что β -липо
кроликов
гексокиназ
ции оказ
после доб
бирующее
В. С. Иль
ный одно
и дезокси
щее дейст
гащенный
предполаг
кортикост
 β -липопрот
ин, некото
ное русло
попротеин
при этом
акцию.
Влия
клетки.
диабете
нарушени
доказател
экспериме
и нефрэн
избран с
кроме про
что инсул
ной крови
и др.). И
ждены в
шенных м
усиливает
количеств
чивается
В дальне
специфич

β -липопротеина плазмы диабетических животных снималось добавлением инсулина.

В этой серии исследований значительный интерес представляют работы В. С. Ильина и Г. В. Титовой, В. С. Ильина и К. И. Шаныгиной. Эти авторы показали, что β -липопротеиновая фракция сыворотки голодающих кроликов тормозит действие животной и дрожжевой гексокиназы. Тормозящее действие глюкокиназной реакции оказывал β -липопротеин нормальных животных после добавления кортизона, а инсулин снимал ингибирующее влияние β -липопротеина. По данным В. С. Ильина и Г. В. Титовой, β -липопротеин, обогащенный одновременно двумя кортикостероидами (кортизон и дезоксикортизон), проявляет менее резкое тормозящее действие на глюкокиназу, чем β -липопротеин, обогащенный только кортизоном. Цитируемые авторы предполагают наличие конкурентных отношений между кортикостероидными гормонами за обладание связью с β -липопротеинами. По-видимому, указывает В. С. Ильин, некоторые кортикостероиды, поступающие в кровяное русло, в той или иной степени связываются с β -липопротеиновой фракцией плазмы, которая приобретает при этом способность тормозить глюкокиназную реакцию.

Влияние инсулина на проницаемость клетки. Как было указано выше, гипергликемию при диабете многие авторы рассматривают как следствие нарушения проницаемости клеток для глюкозы. Для доказательства этой точки зрения были предприняты экспериментальные исследования на эвисцерированных и нефрэктомированных животных. Этот метод был избран с целью исключения всех других процессов, кроме проницаемости. На этих животных было показано, что инсулин усиливает переход глюкозы из артериальной крови в мышечную ткань (Мани и Магат, Франк и др.). Несколько позднее эти данные были подтверждены в исследованиях с применением более совершенных методик. При этом было показано, что инсулин усиливает проницаемость тканей для углеводов и что количество моносахаридов в тканях значительно увеличивается после введения этого гормона, чем без него. В дальнейшем удалось доказать, что инсулин оказывает специфическое действие на клеточную проницаемость

углеводов. Так, инсулин усиливал переход в клетку глюкозы, арабинозы и ксилозы и не оказывал влияние на проницаемость фруктозы, маннозы и сахарозы [Гольдштейн, Друри и Вик, Левин (M. Goldstein, D. Drury, A. Wick, R. Levine)].

В последнее время изучение об активирующем влиянии инсулина на проницаемость глюкозы интенсивно проводится на изолированной диафрагме крысы и срезах различных органов и тканей. В опытах с изолированной диафрагмой было установлено следующее: а) при добавлении инсулина к среде, содержащей глюкозу, в которую помещалась диафрагма, содержание глюкозы в ней увеличивалось во много раз; б) под влиянием инсулина значительно ускорялся синтез гликогена в диафрагме; в) инсулин не оказывал влияния на проницаемость фосфорилированной глюкозы (глюкозо-6-фосфата).

Путем применения меченой глюкозы в опытах с диафрагмой было выяснено, что повышение уровня глюкозы в этом органе происходит за счет глюкозы, находящейся во внешней среде, и что инсулин усиливает переход глюкозы через клеточную мембрану. О том, что инсулин повышает скорость прохождения глюкозы в ткани, было доказано и на других изолированных органах, например хрусталике глаза кролика, изолированном сердце крысы, на срезах печени и т. д. [Росс, Фишер и Д. Линдслей (E. Ross, R. Fisher, D. Lindsley) и др.]. Представляют интерес результаты исследований А. Н. Петровой, А. Ренольда, С. Тенга (A. Repold, S. Teng) и др. Цитируемые авторы установили, что срезы печени аллоксандиабетических животных поглощают меньшее количество глюкозы, чем срезы печени здоровых животных. При этом выяснилось, что срезы печени как нормальных, так и диабетических животных содержали одинаковое количество фосфорных эфиров углеводов. Эти данные говорят о том, что при диабете нарушена проницаемость печеночных клеток для свободной глюкозы и что причиной гипергликемии является пониженное потребление глюкозы печенью.

В дальнейшем было установлено, что количество сахара во внеклеточной среде диабетического организма значительно больше, чем внутри клеток, и является

показател
глюкозы.

Таким

данные с

проницае

ставлении

клетки яв

текает пр

щихся на

что инсул

Влия

фосфор

кислота

исключит

реакция

гликолизо

аккумуля

лении, и с

фосфатны

Синтетиче

личные ф

кающие в

энергии

Непрерыв

ного энер

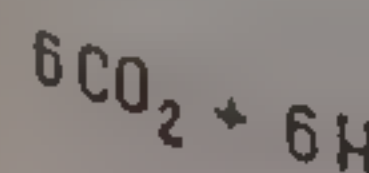
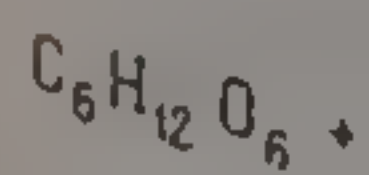
ходимых

веществ

Прила

иллюстри

образова



Прида

соединени

ряд иссл

синтез А

у аллокс

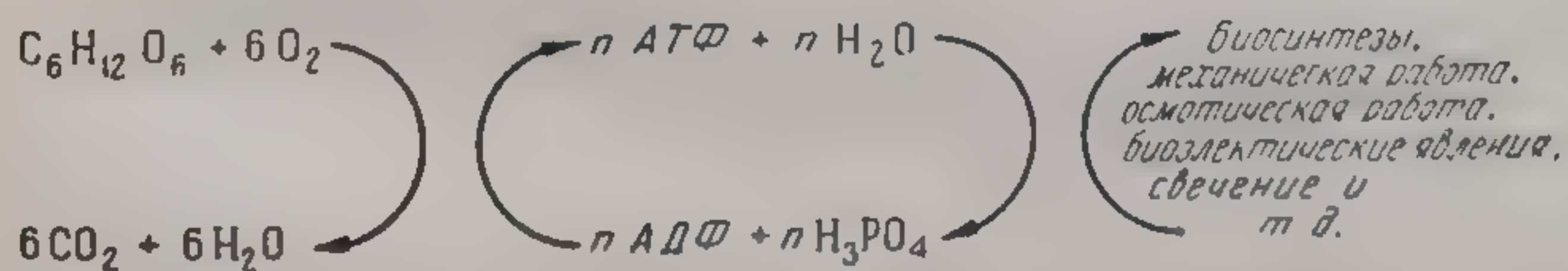
уровень

показателем нарушения проницаемости клеток для глюкозы.

Таким образом, проведенные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что инсулин повышает проницаемость клеток для свободной глюкозы. По представлению ряда исследователей, переход глюкозы внутрь клетки является активным химическим процессом и протекает при участии различных ферментов, содержащихся на поверхности клеток. При этом предполагают, что инсулин активирует эти специфические ферменты.

Влияние инсулина на окислительное фосфорилирование и цикл трикарбоновых кислот. Окислительное фосфорилирование играет исключительно важную роль в обмене веществ. Эта реакция протекает в сопряжении с дыханием или с гликолизом. В процессе фосфорилирования происходит аккумуляция энергии, освобождающейся при окислении, и ее последующее использование в виде энергии фосфатных связей аденозинтрифосфорной кислоты. Синтетические процессы, секреторная деятельность, различные формы механического движения и т. д., протекающие в организме животных, осуществляются за счет энергии макроэргических связей адениловой системы. Непрерывное регенерирование АТФ, этого универсального энергетического вещества, является одним из необходимых условий для нормального протекания обмена веществ в клетке.

Прилагаемая схема Г. Е. Владимирова наглядно иллюстрирует сочетания окислительных процессов с образованием АТФ.



Придавая большое значение роли макроэргических соединений в обмене углеводов, ученые предприняли ряд исследований по вопросу о влиянии инсулина на синтез АТФ. Это тем более представляло интерес, что у аллоксандиабетических животных в гомогенате печени уровень АТФ оказался очень низким [Закс (I. Sacks)].

В дальнейшем в опытах с меченым фосфором (P^{32}) удалось показать, что инсулин увеличивает содержание радиоактивного фосфора в аденозинтрифосфорной кислоте в мышцах. Кроме того, установлено, что под влиянием инсулина в гомогенатах печени и почек голодающих животных окислительное фосфорилирование протекает более интенсивно, чем без инсулина. Результаты этих исследований послужили основанием для утверждения взглядов о катализирующем влиянии инсулина на окислительное фосфорилирование, а также о влиянии этого гормона на скорость образования АТФ.

Много внимания было уделено изучению влияния инсулина на окислительные системы. При инкубации гомогенатов печени аллоксандиабетических животных с добавлением лимонной кислоты не наблюдалось исчезновение последней, как это бывает в гомогенатах печени здоровых животных. Не происходило также образование уксусной кислоты. Однако при добавлении к гомогенатам инсулина синтез уксусной кислоты восстанавливался. Эти данные послужили основанием для заключения о том, что инсулин активирует процессы превращения в тканях лимонной кислоты в трикарбоновом окислительном цикле.

Таким образом, приведенные материалы свидетельствуют о том, что в настоящее время достигнуты большие успехи в выяснении механизма действия инсулина. Несмотря на противоречивый характер отдельных исследований, полученные данные могут служить основой для дальнейшей разработки единой теории о действии инсулина.

НЕРВНЫЙ

Уже в 1921 г. инсулин и другие наркотические препараты [В. М. Тареев, Е. М. Леод и Нобелл) и др.] раженнее, мон. Избыток зываемое л ной или эк дукцией е характерн ства в лите Была уста вивающейс припадков По этой пр щие судор кемически

В наст сулинизме «гипоглике ром», «ин дром» и Исслед зано, что при введе чти у всех ного синд зависят к

Глава III

НЕРВНЫЙ СИНДРОМ ПРИ ГИПЕРИНСУЛИНИЗМЕ

Уже в первых наблюдениях по изучению действия инсулина наряду с гипогликемией были отмечены характерные нарушения функции центральной нервной системы [В. М. Коган, М. П. Кончаловский и Н. П. Золотарева, Е. И. Цукерштейн, Бантинг, Бест, Коллип, Маклеод и Нобль (E. Nobl), Флетчер и Кембелл (W. Campbell) и др.]. Нервные расстройства проявлялись тем выраженнее, чем в большем количестве вводился этот гормон. Избыточное содержание инсулина в организме, вызываемое либо введением этого гормона извне с лечебной или экспериментальной целью, либо усиленной продукцией его поджелудочной железой, сопровождается характерными нервными расстройствами. Эти расстройства в литературе именуются как **гиперинсулинизм**. Была установлена зависимость нервных явлений от развивающейся гипогликемии и появления судорожных припадков после введения значительных доз инсулина. По этой причине Маклеод предложил называть наступающие судороги после инсулинизации животных гипогликемическими судорогами.

В настоящее время нервные симптомы при гиперинсулинизме обозначают как «гипогликемический шок», «гипогликемическая кома», «гипогликемический синдром», «инсулиновое отравление», «инсулиновый синдром» и т. д.

Исследованиями большого количества авторов показано, что гипогликемический нервный симптомокомплекс при введении значительных доз инсулина возникает почти у всех животных. Однако характер и тяжесть нервного синдрома, время наступления его неодинаковы и зависят как от видовых особенностей животных, так и

от многих других причин: общего состояния организма, пищевого рациона, времени года и окружающей температуры, состояния углеводного резерва органов и тканей, возрастных особенностей, индивидуальной чувствительности, типов нервной системы, однократного или повторного введения инсулина и множества других факторов.

Гипогликемический синдром у различных животных и человека

Как было отмечено, нервные расстройства при гиперинсулинизме присущи почти всем животным. Однако исследованиями некоторых авторов установлено, что гипогликемическое состояние протекает своеобразно у отдельных видов животных. Так, например, теплокровные животные, характеризующиеся постоянством температуры тела, менее резистентны к действию инсулина, чем холоднокровные, у которых температура тела зависит от внешней среды. Имеются также указания на то, что млекопитающие более чувствительны к избытку инсулина, чем рыбы, амфибии, рептилии и птицы.

У рыб инсулиновый эффект наступает через несколько часов после введения этого гормона. Характерными признаками инсулинизации у них являются мышечная слабость и двигательное расстройство. Гипогликемический эффект у лягушек при гиперинсулинизме проявляется значительно позже, чем у других видов животных. Хотя высокие дозы инсулина вызывают у лягушек появление судорог, последние возникают спустя 24 часа, а иногда и позднее. При этом интересно отметить, что по мере повышения температуры окружающей среды время наступления судорог сокращается. Так, например, если ввести инсулин лягушкам при температуре внешней среды $+25^{\circ}$, то судорожный эффект проявляется через 24 часа, при температуре $+15^{\circ}$ — через 70 часов, а при снижении температуры до $+7^{\circ}$ заметные нарушения функции нервной системы выступают лишь через 120 часов с момента инъекции инсулина. Результаты этих наблюдений могут служить материалом для иллюстрации влияния различных факторов, в частности температурного, на развитие инсулинового синдрома.

Как
бург (Р.
характер
признака
ная слаб
температ
при повы
редко, и
ги, то он
что у них
ступает л
По-видим
мону.

Больш
дей, кор
кроликов
сопрово
ным сост
разных
личия в
центральной

Из ла
ния гипс
раличей,
кроликов

Практи
ную инт
людей: у
дорог, у
чается д
роны це

Больш
что нерв
инсулини
личных
ного, что
что лето
в осенне

Причи
при эксп
инсулини
вает как
ра крови

4. С. В. Зах

Как показывают литературные данные [Тренделенбург (P. Trendelenburg) и др.], у птиц также отмечается характерная реакция на введение инсулина. Ранними признаками гиперинсулинемии у птиц является мышечная слабость, а впоследствии и значительное падение температуры тела. У голубей и кур судорожная реакция при повышенном уровне инсулина проявляется довольно редко, и если в отдельных случаях и возникают судороги, то они выражены весьма слабо. Интересно отметить, что у них снижение концентрации сахара в крови наступает лишь через 24—72 часа после инсулинизации. По-видимому, птицы весьма резистентны к этому гормону.

Большинство исследователей указывает, что у лошадей, коров, овец, свиней, собак, кошек, морских свинок, кроликов, крыс, мышей и др. инсулиновая гипогликемия сопровождается судорожными симптомами и коматозным состоянием. Однако при этом указывается, что у разных видов животных имеют место значительные отличия в проявлении признаков нарушения функции центральной нервной системы.

Из лабораторных животных весьма выражены явления гипогликемического синдрома в виде судорог, параличей, коматозного состояния и других нарушений у кроликов и собак.

Практика применения инсулина показала различную интенсивность в проявлении нервного синдрома у людей: у одних наступает бурный эффект, вплоть до судорог, у других, напротив, — весьма слабый или отмечается даже отсутствие каких-либо нарушений со стороны центральной нервной системы.

Большинство исследователей особо подчеркивает, что нервный симптомокомплекс при экспериментальной инсулинизации протекает неоднотипно не только у различных видов животных, но и у одного и того же животного, что зависит от состояния организма. Установлено, что летом организм более чувствителен к инсулину, чем в осенне-зимний период.

Причину возникновения нервных расстройств как при экспериментальном, так и при «спонтанном» гиперинсулизме большинство исследователей рассматривает как результат чрезмерного снижения уровня сахара крови — до 45 мг% и ниже [С. Г. Генес, В. М. Коган-

Ясный, В. А. Оппель, Ю. А. Поворинский и П. Я. Японцев, Маклеод, Пенде (N. Pende); Фальта (W. Falta); Флетчер и Кембелл, Харрис (S. Harris) и др.].

В пользу этого взгляда авторы приводят факт прекращения гипогликемических явлений, возникающих при инъекции больших количеств инсулина, после введения раствора глюкозы или других представителей углеводов.

Необходимо, однако, отметить что в литературе описаны случаи проявления нервного синдрома при гиперинсулинизме на фоне довольно высокой концентрации сахара в крови — 60—70—80—90—100—150 мг% и более (С. Г. Генес, В. П. Комиссаренко, М. А. Копелович, С. А. Поспелов, Бантинг и Бест, Маклеод, Пенде, Флетчер и Кембелл и др.) и отсутствие каких-либо признаков нервных расстройств при ничтожно малом количестве сахара крови — 40—20—10 мг% [С. Г. Генес, В. П. Комиссаренко, В. Р. Клячко, Джослин (E. Joslin), Пенде, Фальта, Петрен (K. Petren), Флетчер и Кембелл и др.].

Вместе с тем весьма парадоксальны примеры проявления нервного симптомокомплекса после введения инсулина в состоянии гипергликемии — при содержании глюкозы в крови свыше 250 мг% (С. Г. Генес, В. П. Комиссаренко, М. А. Копелович, Л. И. Толстоухова, Е. Е. Фромгольд и др.).

В связи с этим некоторые авторы объясняют возникновение нервного синдрома не абсолютным снижением концентрации сахара крови, а быстрым, внезапным по времени, падением уровня углеводов после инъекции инсулина [С. Г. Генес, М. А. Копелович, А. А. Игнатов, Я. А. Ратнер, Е. И. Цукерштейн, Умбер (F. Umber) и др.]. Это предположение находит подкрепление в исследованиях, в которых не удавалось заметить каких-либо нарушений со стороны центральной нервной системы при снижении уровня сахара до очень низких цифр, когда оно происходило в течение продолжительного времени, постепенно.

Отдельные исследователи стремятся установить предельный уровень в содержании углеводов в крови, при котором выступают признаки гипогликемического синдрома при введении инсулина. Так, например, М. А. Копелович считает, что если принять за среднюю цифру концентрации сахара в норме за 100 мг%, то легкие симптомы нервного расстройства заметно проявляются

уже при сла-
бые призна-
дении уров-
нарушения ф-
как правило
ра крови д-
Существу
нервный син-
пает при по-
и Балтервик
(А. Cameron)
венном соде-
проявляются
лина, указы-
уровнем сах-
Эти матери-
нервного с-
весьма слож-

Экспер
и

Для пон-
ли централь-
витии гипог-
низме мы с-
сать нервн-
введении ин-
После в-
через 15—2-
ликов прои-
животные
шем, спуст-
ная инсули-
койными и
координаци-
ся и сколь-
вотные ре-
гликемии
возрастает
являются:
ные жеват-
области у-

уже при слабой степени гипогликемии — 80 мг%, тяжелые признаки отравления вплоть до судорог — при падении уровня глюкозы до 50—45 мг%, а необратимые нарушения функции центральной нервной системы и, как правило, гибель животного — при уменьшении сахара крови до 25 мг%.

Существует и такая точка зрения, согласно которой нервный синдром при инсулинизации животных наступает при полном исчезновении сахара из крови [Загун и Балтервик (M. Sahyun, N. B. Blatherwick), Камерон (A. Cameron)]. Эти противоречивые данные о количественном содержании углеводов в крови, при котором проявляются нервные расстройства при действии инсулина, указывают на отсутствие параллелизма между уровнем сахара крови и тяжестью нервного синдрома. Эти материалы характеризуют, что механизм развития нервного симптомокомплекса при гиперинсулинизме весьма сложен.

Экспериментальные исследования у кроликов и собак (собственные наблюдения)

Для понимания механизма действия инсулина и роли центральной нервной системы в возникновении и развитии гипогликемического синдрома при гиперинсулинизме мы считаем целесообразным более подробно описать нервный симптомокомплекс, развивающийся при введении инсулина в организм животного.

После введения 2—3 единиц инсулина на 1 кг веса через 15—20 минут, а иногда и позже, в поведении кроликов происходят заметные изменения. В первый период животные становятся вялыми, апатичными. В дальнейшем, спустя 1—2 часа, когда наступает резко выраженная инсулиновая гипогликемия, они становятся беспокойными и возбужденными. У животного нарушается координация движений: задние конечности вытягиваются и скользят по поверхности пола, на раздражения животные реагируют прыжками. По мере развития гипогликемии возбудимость центральной нервной системы возрастает. В этот момент характерными признаками являются: усиливающееся покачивание головой, активные жевательные движения, мышечные подергивания в области ушей, нередко распространяющиеся на всю ске-

летнюю мускулатуру и иногда переходящие в клонические судороги. Эти симптомы продолжаются сравнительно недолго и животные впадают в другое состояние: мускулатура предельно напрягается; передние и задние конечности вытягиваются; туловище изгибается. В этой стадии, как правило, внезапно наступают тонико-клонические судороги; различные раздражители — шум, стук и др. — ускоряют наступление судорожных припадков или их повторение.

Во время судорог кролик, лежа на боку, совершает либо вращательные, либо прямолинейно-плавательные движения; голова откинута назад, глаза широко раскрыты и сильно выпячены, часто наблюдаются непроизвольное мочеиспускание и дефекация. Если эти симптомы прогрессируют, то животное внезапно погибает в состоянии тонических судорог, сопровождающихся асфиксией. В том случае, если кролик во время судорожных приступов не погибает, он впадает в состояние тяжелой комы. Следует отметить, что коматозное состояние часто приводит к смерти животного при явлениях глубокой адинамии и выраженной гипотермии. Заслуживает упоминания тот факт, что тяжелые судороги, переходящие в кому, не всегда приводят к гибели животного, даже при многократных припадках. В отдельных случаях через 1—2 минуты после инсулиновых судорог тетанически сокращенные мышцы расслабляются, дыхание становится нормальным и животное приходит в исходное состояние. Однако в течение некоторого времени у него отмечается состояние повышенной чувствительности, в связи с чем часто малейшие внешние раздражения способствуют наступлению новых судорожных приступов.

На любой стадии развития нервного синдрома, вызванного инъекцией инсулина, можно прервать эти явления через 1—2 минуты введением раствора глюкозы либо внутривенно, либо *per os*. Аналогичный эффект наступает и при введении раствора адреналина. Однако не всегда и не у всех кроликов удается прекратить развитие симптомов гиперинсулинизма инфузией даже значительных количеств раствора глюкозы или адреналина. Чем дольше животное находится в состоянии гипогликемической комы, тем труднее вывести его из этого состояния даже введением больших количеств глюкозы.

Зака
комплекс
большим
щиеся
вительн
Этот во
маколог
довател
нологии
сулину
ношерст
экспери
резистен
честве с
кемия о
нако, от
зистент
центе сл
наших и
тах у во
мия соп
ми при
этот эф
большим
ков, нез
ная гип
и зака
В за
туре пр
гипотер
что это
величин
считают
наблюд
козы. А
у инсу
сахара
нервно
Нам
гипотер
Наб
инсули
резисте

Заканчивая рассмотрение характерного симптомо-комплекса, возникающего у кроликов под влиянием больших доз инсулина, необходимо отметить встречающиеся в литературе указания на неодинаковую чувствительность к этому гормону кроликов разных пород. Этот вопрос подробно изучался К. Д. Саргиным в фармакологической лаборатории Московского научно-исследовательского института экспериментальной эндокринологии. По данным автора, менее чувствительны к инсулину альбиносы и некоторые смешанные породы длинношерстных кроликов разной окраски. Как вытекает из экспериментальных материалов К. Д. Саргина, у более резистентных к инсулину кроликов в небольшом количестве случаев наступает судорожный эффект; гипогликемия оказывается менее выраженной. Необходимо, однако, отметить, что данные К. Д. Саргина о том, что резистентные к инсулину белые кролики в меньшем проценте случаев дают судорожную реакцию, результатами наших исследований не подтверждаются. В наших опытах у всех кроликов, независимо от окраски, гипогликемия сопровождалась почти в 100% случаев судорожными припадками и животные погибали. По-видимому, этот эффект зависит от дозы инсулина: при введении больших доз — 3—5 единиц на 1 кг веса — у всех кроликов, независимо от окраски, возникает резко выраженная гипогликемия, которая сопровождается судорогами и заканчивается гибелью животного.

В заключение следует отметить имеющиеся в литературе противоречивые данные по вопросу о зависимости гипотермии от гипогликемии. Одни авторы утверждают, что этот феномен находится в прямой зависимости от величины снижения концентрации сахара крови, другие считают, что гипотермия при гиперинсулинизме может наблюдаться и на фоне небольшого падения уровня глюкозы. Авторы указывают, что гипотермия сохраняется у инсулинизированных кроликов даже после введения сахара с целью предупреждения дальнейшего развития нервного синдрома.

Нам не удалось установить какую-либо зависимость гипотермии от степени гипогликемии.

Наблюдения за развитием нервного синдрома при инсулинизации собак показывают, что последние более резистентны к инсулину, чем кролики. Симптомы пора-

жения центральной нервной системы наступают у них при введении более значительных доз гормона и обнаруживаются несколько позже по времени, чем у кроликов. Однако следует отметить, что начальные признаки нервных расстройств у собак, так же как и у многих других животных, имеют много общих черт.

После введения инсулина в количестве 3—5 единиц на 1 кг веса животного через 20—30 минут собака становится вялой и безразличной к окружающему, движения ее ослаблены и менее уверенны. Если животное фиксировано в станке лямками, то оно скорее висит в них, чем стоит, опираясь ногами. Постепенно дыхание становится затрудненным и поверхностным, пульс учащается. Одним из характерных признаков гиперинсулизма у собак является обильное выделение тягучей слюны. При инъекции небольших доз гормона явления гиперинсулинемии продолжаются в течение 60—120 минут и постепенно животное приходит в нормальное состояние.

В случае введения больших доз гормона нервные явления усиливаются. Собака вначале становится возбужденной и весьма беспокойной. В этой стадии заметно нарушается координация движений; дыхание учащается и становится все более и более поверхностным. Вслед за этими симптомами появляются легкие подергивания скелетной мускулатуры, главным образом мышц задних конечностей. Через короткий промежуток времени эти подергивания переходят в судороги, распространяясь и на передние конечности, шею, челюсти. Наконец, у животного наступают судороги, охватывающие мускулатуру всего тела. Кожная чувствительность при этом резко снижается, зрачковые рефлексy отсутствуют, животное впадает в коматозное состояние. Непроизвольное мочеиспускание и дефекация — характерные проявления этой стадии комы.

Судорожные приступы часто чередуются с периодами общего расслабления мышц и более глубоким дыханием, а через некоторый промежуток времени судороги могут вновь повторяться. Периодически повторяющиеся приступы судорог часто приводят к гибели животного. Иногда же, после многократных повторений судорожных припадков, собака впадает в состояние глубокой комы, которая может продолжаться в течение 2—3 ча-

сов, а в
ходит в
если ком
приступа
В мо
стоянии
чается ма
крови. О
выражен
значитель
Следует
летом, ги
перинсули
интенсивн
риод. Бол
вий опыта
щенные.

Клиниче

В обще
перинсули
пают наи
Характ
ной систем
лина были
этого горм
шем всесто
са способ
лина в мед
шоковой т
При этом
нию особен
ма у люде
дования от
никами, Е.
генгейм, Э.
пеловича, И
на, С. А. П
У люде
ции больш
являются

сов, а в отдельных случаях и 5—6 часов, после чего приходит в нормальное состояние. Интересно отметить, что если коматозное состояние периодически сменяется приступами судорог, то собака, как правило, погибает.

В момент развития нервных явлений, а также и в состоянии комы, как правило, почти у всех собак отмечается максимальное снижение концентрации сахара в крови. Однако у некоторых собак, даже и при сильно выраженной гипогликемии, нервный синдром наступает значительно позже и проявляется в более слабой форме. Следует отметить, что в теплое время года, весной и летом, гипогликемический симптомокомплекс при гиперинсулинизме наступает быстрее, а протекает более интенсивно и продолжительнее, чем в осенне-зимний период. Более упитанные животные, независимо от условий опыта, переносят гипогликемию лучше, чем истощенные.

Клинические наблюдения над психически больными при лечении инсулиновым шоком

В общем симптомокомплексе, наблюдаемом при гиперинсулинизме у людей, нервные расстройства выступают наиболее отчетливо.

Характерные нарушения функции центральной нервной системы у людей после введения больших доз инсулина были подмечены вскоре после первых применений этого гормона лицам, страдавшим диабетом. В дальнейшем всестороннему изучению нервного симптомокомплекса способствовало более широкое использование инсулина в медицинской практике, в частности при инсулин-шоковой терапии некоторых психических заболеваний. При этом следует подчеркнуть, что детально выяснению особенностей внешних проявлений гиперинсулинизма у людей в значительной мере способствовали исследования отечественных ученых — С. Г. Генеса с сотрудниками, Е. Г. Гобронидзе, Н. К. Боголепова, К. А. Вангенгейм, Э. М. Залкинда, В. М. Когана-Ясного, М. А. Копеловича, Н. И. Лепорского, А. Е. Личко, П. Ф. Малкина, С. А. Поспелова, М. Я. Серейского, А. Н. Шогам и др.

У людей признаки нервных расстройств при инъекции больших доз инсулина, а иногда и небольших, появляются довольно быстро, но чаще всего через 40—50

минут. В отдельных случаях имеет место более позднее проявление этих симптомов — через 60—120 минут.

Начало инсулиновой интоксикации характеризуется тем, что больные начинают жаловаться на общую слабость, усталость и плохое самочувствие. Нередко они испытывают страх и тревожное состояние. Некоторые из них отмечают затрудненное дыхание, сердцебиение, головокружение и головную боль, жалуются на онемение рук и ног, ползание мурашек по всему телу. Начальная стадия гиперинсулинизма проявляется нарушением процессов терморегуляции, которое находит свое выражение в жалобах либо на жар, либо на озноб. По истечении некоторого срока после введения инсулина человек потеет, у него развивается сонливость. Вскоре появляется чувство голода и жажды, и больной охотно начинает есть и пить.

Через 1½—2 часа после инсулинизации высокими дозами гормона перечисленные выше симптомы прогрессируют и начинают выступать признаки более глубокого поражения центральной нервной системы. В этой стадии наиболее резко проявляются церебральные и психопатологические симптомы: общее возбуждение и беспокойство, тремор, миоклонии, судорожные сокращения мышц, эпилептиформные припадки, гипо- и арефлексия, психомоторное возбуждение, расстройство сознания, оглушенность, сонливость, и, наконец, наступает коматозное состояние.

При объективном исследовании больного в состоянии инсулиновой гипогликемии обнаруживается ряд характерных признаков как вегетативных, так и церебральных, психических расстройств. Наблюдается некоторая последовательность в возникновении и развитии симптомов. По своему характеру эти проявления весьма разнообразны. В начальной фазе гиперинсулинизма выявляются индивидуальные особенности в проявлении нервных расстройств: одни больные краснеют, другие, наоборот, бледнеют; у одних пульс учащается, у других — замедляется; кровяное давление у одних повышается, у других — понижается. Однако общими признаками гиперинсулинизма для всех людей являются потение и значительное слюноотделение, понижение тонуса мышц и сонливость. Больные неохотно вступают в контакт с окружающими.

По мере дальнейшего развития инсулиновой гипогликемии начинают выступать симптомы, характеризующие более глубокие нарушения функции центральной нервной системы и в первую очередь коры головного мозга.

К этим признакам относятся: повышенная возбудимость, общее беспокойство, тремор рук, расстройство координации движений, повышение тонуса скелетных мышц, гипорефлексия и нередко арефлексия, затемненность или даже потеря сознания, замедление пульса, повышение кровяного давления и т. д., и, наконец, конечной стадией проявления гиперинсулинизации является наступление комы.

Прекоматозное состояние характеризуется полным отсутствием реакции на внешние раздражения, неподвижностью, бледностью лица, расслаблением тонуса мышц. В состоянии глубокой комы у больных часто наблюдается арефлексия, иногда возникают сокращения мышц, переходящие в общие судороги. В этом положении люди могут находиться довольно продолжительное время, если гипогликемическую кому не купировать введением раствора глюкозы. Длительное же пребывание организма в состоянии инсулиновой комы крайне опасно и может привести к смерти.

Нервный синдром при гиперинсулинизме у людей в наиболее резкой форме проявляется при условии максимального снижения уровня сахара в крови. Однако, как это было упомянуто ранее, этот симптомокомплекс нередко развивается не только на фоне гипогликемии, но и в условиях физиологического уровня сахара в крови и даже при значительной концентрации углеводов крови. Эти факты также свидетельствуют о наличии индивидуальной чувствительности организма к введению инсулина. В силу этой причины при применении этого гормона с лечебными целями строго учитывают индивидуальность реакции организмов. Обычно больных подразделяют на группу чувствительных и на группу резистентных к инсулину. Однако, несмотря на исключительное разнообразие симптомов, проявляемых отдельными организмами в состоянии гиперинсулинизма, в развитии и течении нервного синдрома наблюдается определенная последовательность, что, по-видимому, объясняется последовательным, ступенчатым, выключением функций различ-

ных отделов центральной нервной системы, а возможно, при этом имеют место и фазовые состояния.

Гипогликемический синдром у человека при экзогенном введении инсулина обычно развивается постепенно, но он может наступать внезапно и быстро и привести к коматозному состоянию и даже к смерти. По-видимому, тяжесть и быстрота возникновения инсулинового синдрома могут быть обусловлены рядом факторов, а именно: дозой и качеством инсулина, индивидуальными особенностями организма, условиями питания, общим состоянием организма, возрастом, перенесенными заболеваниями и т. д.

В заключение следует указать, что нервные расстройства, возникающие при инсулинизации людей, большинство исследователей подразделяет на группу симптомов вегетативных, центрально-нервных и психических. К вегетативным симптомам относят чувство голода и жажды, мышечную слабость, учащение пульса, потение и т. д., к центрально-нервным — нарушение речи, нарушение рефлексов, возникновение моно- и гемиплегий, судорог и пр.; наконец, к психическим расстройствам относят потерю сознания, высокую степень раздражительности, доходящую иногда до припадков буйства, страха, подавленное состояние и т. д.

О чувствительности животных к инсулину

При парентеральном введении инсулина почти у всех животных возникает гипогликемия. Высокая степень понижения концентрации сахара в крови сопровождается, как правило, судорожной реакцией, а в случаях продолжительного пребывания в состоянии гипогликемии наступает смерть. Однако не все животные и не все больные одинаково реагируют на одну и ту же дозу инсулина. Так, в литературе описаны примеры, когда больным, страдающим сахарным диабетом, вводили по 50 000 единиц инсулина в сутки. Известно, что человек, лишенный поджелудочной железы, должен получать ежедневно около 50 единиц. Кроме того, описаны случаи, когда тяжелая гипогликемическая кома возникала у людей, подвергавшихся инсулинотерапии по поводу различных заболеваний, от 10 единиц гормона. В связи с этими наблюдениями возникло представление о резистентности и

повыше
Инсулин
чувств
вотных
дений б
ганизм
дение и

В на
стенно
обуслов
дует от

а) р
б) зам
в) о

белкам

г) тр

ной сис

д) п

мышц и
ными пу

Торм

и надпо

тивности

отражен

вопрос

В на

инсулин

мона с

ряд исс

и всяко

При вве

тела пр

инсулин

ло. Обр

сопрово

тересно

бета-гло

ние с и

этого го

норезис

ма-глоб

Осно

нов в м

повышенной чувствительности организмов к инсулину. Инсулинорезистентность характеризуется пониженной чувствительностью организма к инсулину. У таких животных инсулиновый эффект наступает только при введении больших доз гормона. Инсулинорезистентные организмы не утрачивают способности реагировать на введение инсулина.

В настоящее время установлено, что инсулинорезистентность зависит от многих причин. К числу факторов, обуславливающих снижение инсулинового эффекта, следует отнести:

- а) разрушение инсулина ферментами;
- б) замедленное всасывание гормона после его введения;
- в) образование комплексных соединений инсулина с белками крови;
- г) травматические повреждения центральной нервной системы;
- д) понижение физиологической активности печени, мышц и некоторых других органов, являющихся основными пунктами приложения инсулина, и т. д.

Тормозящее влияние ферментов, гормонов гипофиза и надпочечников, центральной нервной системы на активность инсулина изучено достаточно полно и нашло отражение в отечественной литературе. Менее освещен вопрос об ингибирующем действии белковых тел.

В настоящее время многие авторы указывают, что инсулинорезистентность зависит от взаимодействия гормона с белковыми компонентами крови. Так, например, ряд исследователей считает, что инсулин обладает, как и всякое белковое вещество, антигенными свойствами. При введении инсулин-антигена продуцируются антитела против инсулина, которые, вступая в соединение с инсулином, образуют компоненты типа антиген-антитело. Образование комплекса инсулин (антиген)-антитело сопровождается подавлением активности гормона. Интересно отметить, что ряд авторов считает, что гамма- и бета-глобулины наиболее активно вступают в соединение с инсулином и тем самым являются ингибиторами этого гормона. Некоторые ученые считают, что инсулинорезистентность организма определяется уровнем гамма-глобулинов.

Основанием для утверждения о роли гамма-глобулинов в механизме возникновения инсулинорезистентности

послужили следующие экспериментальные наблюдения: при добавлении меченого инсулина по J^{131} к сыворотке крови больных диабетом, резистентных к инсулину, последний передвигался при электрофорезе на бумаге с гамма-глобулинами, у чувствительных к инсулину субъектов подобной картины не наблюдалось; повышенная концентрация антител в крови инсулинорезистентных больных; при введении больших доз инсулина значительно возрастает количество гамма-глобулинов в сыворотке крови; если смешать инсулин с сывороткой крови лиц, длительно лечившихся инсулином, то при электрофорезе он также передвигается вместе с гамма-глобулинами.

Однако необходимо отметить, что имеются данные, свидетельствующие о том, что не только гамма-глобулины крови ингибируют инсулин, но и другие глобулиновые фракции снижают активность этого гормона и тем самым обуславливают инсулинорезистентность.

Гипогликемическая болезнь

Основная картина нервных проявлений, наблюдаемая при инсулинизации, иногда встречается у людей без введения им извне инсулина. У таких индивидуумов внезапно наступает общая слабость, головокружение, сердцебиение, беспокойство, ощущение либо холода, либо жара, чувство страха, обильная потливость, потеря сознания и судороги, т. е. те же симптомы, которые встречаются при введении избыточных количеств инсулина. Если эти симптомы прогрессируют и если заболевание не распознается, то больные погибают. При анализе крови у таких больных отмечается гипогликемия — нередко уровень сахара не превышает 50—40 мг%, вот почему эту болезнь называли гипогликемической. Кстати, симптомокомплекс гипогликемической болезни известен с давних пор. Установлено, что гипогликемическая болезнь возникает при поражении β -клеток поджелудочной железы опухолями (аденома, аденокарцинома), сопровождающемся усиленным выделением инсулина. В организме накапливается большое количество инсулина, в результате чего возникает гиперинсулинизм. Термин «гиперинсулинизм» введен в медицинский лексикон лишь в 1924 г. Харрисом, несмотря на то, что, как было

сказано выше, следствием «сана значитель При инсули ние органов и риалом — глю ребления саха частности моз сложный и мн кемической бо рег ос или вну ет всякое про коматозного с является хара болезни и слу коматозных со (кома эпилепт щения и т. д.

Механизм

Постоянный из необходим Этим объясня ют изучению ной системе. В настояще требует угле ни других орг разница дости 14 мг%, в то цы — 8 мг%, и т. д. Таки глюкозы голо стоящее время что основным коза. Величи еднине, служ ления глюко Экспериме лушарий голо ших размера активности (

сказано выше, гипогликемическая болезнь, являющаяся следствием «спонтанного» гиперинсулинизма, была описана значительно раньше.

При инсулиновой гипогликемии нарушается снабжение органов и тканей наиболее легко окисляемым материалом — глюкозой. В результате недостаточного потребления сахара наступает кислородное голодание, в частности мозга. Гипоксия мозга обуславливает весь сложный и многообразный симптомокомплекс гипогликемической болезни. Необходимо отметить, что введение рег ос или внутривенно раствора глюкозы вскоре снимает всякое проявление гиперинсулинизма. Прекращение коматозного состояния после инфузии раствора сахара является характерной особенностью гипогликемической болезни и служит отличительным признаком от других коматозных состояний, имеющих аналогичные симптомы (кома эпилептическая, нарушение мозгового кровообращения и т. д.).

Механизм возникновения нервного синдрома

Постоянный приток глюкозы к мозгу является одним из необходимых условий его нормальной деятельности. Этим объясняется то большое внимание, которое уделяют изучению углеводного обмена в центральной нервной системе.

В настоящее время установлено, что ткань мозга потребляет углеводов относительно больше, нежели ткани других органов. Так, по данным Е. С. Лондона, эта разница достигает довольно высоких цифр и равна 14 мг%, в то время как кишечник потребляет 10%, мышцы — 8 мг%, надпочечники — 7 мг%, почки — 5 мг% и т. д. Таким образом, по количеству потребляемой глюкозы головной мозг стоит на первом месте, и в настоящее время ни у кого не вызывает сомнения тот факт, что основным источником энергии в мозгу является глюкоза. Величина дыхательного коэффициента, равная единице, служит показателем преимущественного окисления глюкозы в этом органе.

Экспериментально доказано, что кора больших полушарий головного мозга потребляет глюкозу в больших размерах, в особенности в момент функциональной активности (А. В. Палладин, Г. Е. Владимиров и др.).

Основным источником сахара для головного мозга служит глюкоза, доставляемая циркулирующей кровью, так как, по представлению ряда авторов, центральная нервная система собственным углеводным резервом не обладает. Однако, по данным А. В. Палладина, М. И. Прохоровой, Б. И. Хайкиной и Е. Е. Гончаровой, А. Л. Шабаша, Керра и др., в мозгу содержится значительное количество гликогена, который подвергается непрерывным превращениям и играет существенную роль в общем энергетическом балансе мозговой ткани. По данным М. И. Прохоровой, интенсивность обмена гликогена в ткани мозга не ниже, чем в печени.

Биохимические превращения углеводов в головном мозгу в основном протекают так же, как и в других тканях. Глюкоза, притекающая с кровью к мозгу, вовлекается в окислительный процесс при участии АТФ и фермента гексокиназы. Схематически эти превращения можно изобразить следующим образом (см. схему на стр. 62). Мозговая ткань в нормальных условиях поглощает кислорода значительно больше, чем мышцы, периферические нервы и другие ткани. Уменьшение притока углеводов к центральной нервной системе сопровождается понижением потребления мозгом кислорода.

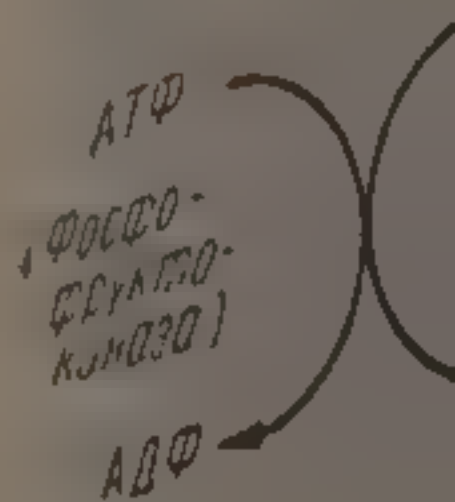
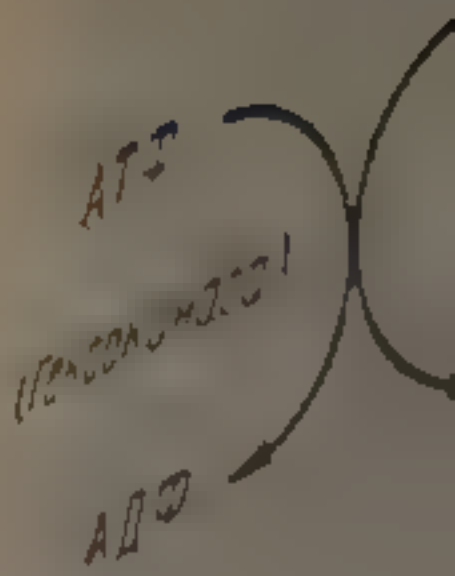
Эти краткие сведения об обмене углеводов в головном мозгу могут оказаться полезными при выяснении механизма действия инсулина и роли больших полушарий головного мозга в возникновении и развитии нервного синдрома при инсулиновой гипогликемии.

Понижение концентрации сахара крови при инсулинизации животных в большинстве случаев сопровождается нервными расстройствами. Эти наблюдения привели к предположению о наличии связи между гипогликемией и нервным симптомокомплексом. Чтобы подчеркнуть эту зависимость, нервные расстройства, возникающие при гиперинсулинизме, стали описывать под названием гипогликемического синдрома.

Сторонники гипогликемической теории возникновения инсулинового синдрома указывают следующее:

1) развитие нервных расстройств наступает не сразу после введения даже весьма значительных доз инсулина, а после возникновения гипогликемии;

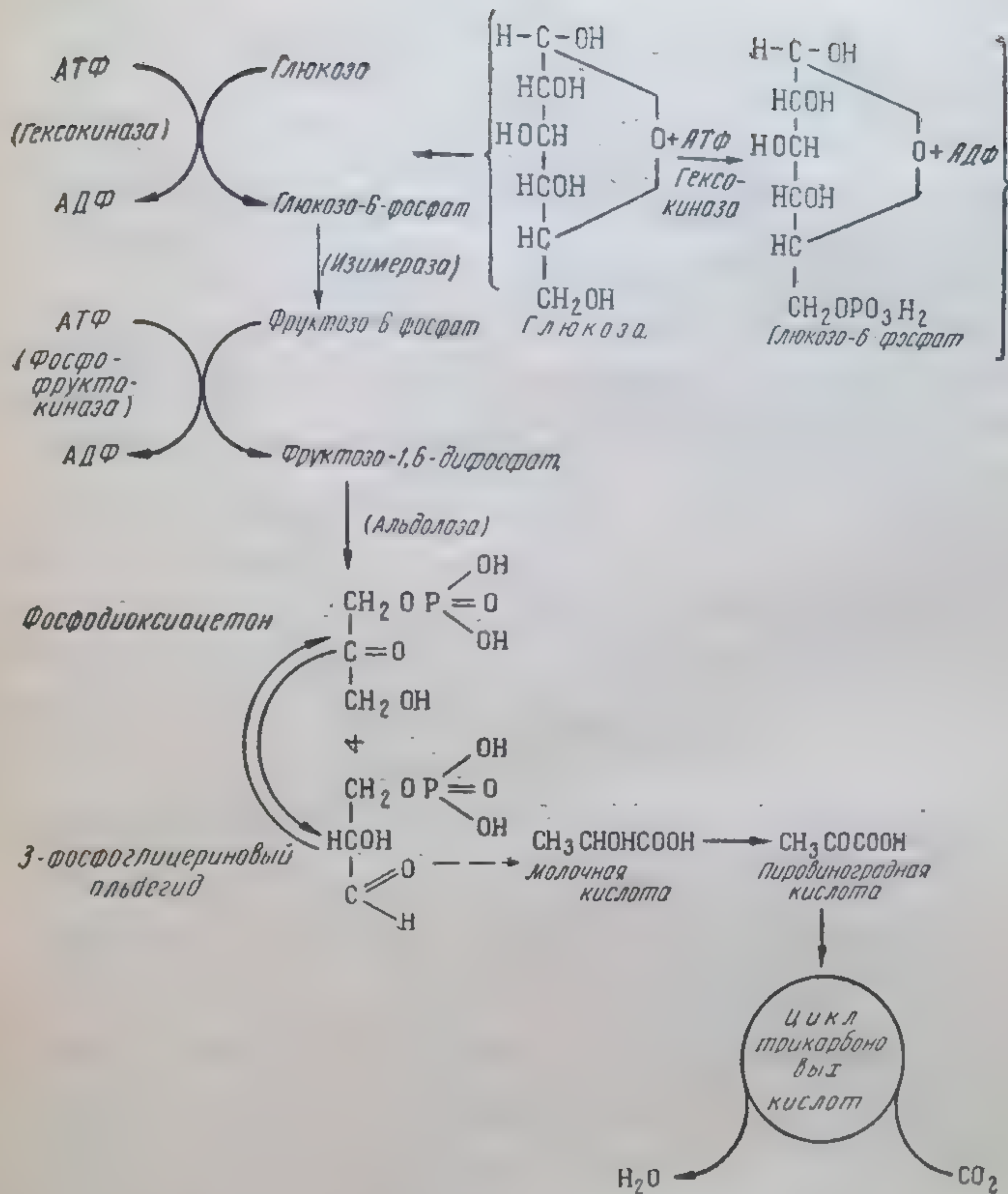
2) нервные явления вскоре исчезают после внутривенного введения раствора глюкозы;



Фосфодиоксиацетат

3-фосфоглицерин альдегид

3) при и
пергликемии
водов, как
нервной си
4) тяже
гипогликем
Бантинг
установили
лина возни
ня сахара
ный синдро
крови до 4



3) при инъекции больших доз инсулина на фоне гипергликемии, вызванной предварительной дачей углеводов, каких-либо нарушений со стороны центральной нервной системы не наблюдается;

4) тяжелые нервные расстройства возникают при гипогликемии любого происхождения.

Бантинг и Бест уже в первых своих исследованиях установили, что судорожный эффект при введении инсулина возникает только при значительном падении уровня сахара в крови. При этом они указывали, что нервный синдром появляется при снижении уровня сахара в крови до 45 мг%. Эти данные были подтверждены и дру-

гими исследователями как на животных, так и на людях и в дальнейшем были положены в основу стандартизации инсулина.

Гипогликемическая теория происхождения инсулиновых судорог поддерживается в настоящее время многими клиницистами. Так, Н. И. Лепорский на основе анализа нервных явлений, возникающих при «спонтанном» гиперинсулинизме, причиной нервных расстройств считает понижение уровня сахара в крови. Он указывает, что «...основной причиной всех явлений, наблюдающихся во время приступа гиперинсулинизма, является гипогликемия» и что этот феномен стоит в центре всех нервно-психических проявлений. Основанием для подобных утверждений, как было отмечено выше, послужило полное прекращение нервных явлений после введения глюкозы.

Косвенным подтверждением гипогликемической основы нервных расстройств при инсулинизации являются опыты с удалением печени. Как известно, после экстирпации печени у животных также развивается гипогликемический шок (Манн и Магат). Этими же авторами было установлено, что появление шока может быть предупреждено, а в случае возникновения он может быть устранен введением глюкозы и некоторых других сахаров. При этом было выявлено, что не все углеводы, устраняющие инсулиновую кому, купируют шок, развивающийся после удаления печени. В последнем случае, т. е. после выключения печени, противошоковое действие оказывают, кроме глюкозы, лишь галактоза, мальтоза и гликоген. А такие углеводы, как фруктоза, сахароза и лактоза, не препятствуют развитию шоковых явлений. Эти данные позволили авторам высказать предположение о том, что фруктоза, сахароза и лактоза, устраняющие нервные расстройства как при «спонтанном», так и при экспериментальном гиперинсулинизме, «приобретают» эти свойства только после некоторых превращений, которые претерпевают в организме животных в условиях интактной печени.

Таким образом, эти материалы оказались в некоторой мере экспериментальным подтверждением гипогликемической теории происхождения инсулиновой комы, т. е. теории, согласно которой развитие характерного нервного синдрома при гиперинсулинизме является следствием гипогликемического состояния организма, а

следовательно
нервной сист
Материал
обмена угле
так и при
также в зн
о зависимо
от уровня са
дованиями Г
ладина, М. И
совской, Пэй
и др. в моз
потребление
субстратом
нервной сист
Исходя из
обмена в цел
святил свои
потреблении
вопросу удел
Дамешек и
вич и Фазека
авторов уст
уменьшение
введении бо
жение спосо
род из кров
стояние гипо
гипогликеми
В опытах
что потребл
доз инсулин
этого гормо
гом, но пр
инъекции
о влиянии
углеводов
«...резкое ум
так и мышеч
но после вве
ся отчасти
крови. Отск
при гиперин
Б. С. В. Захаров

следовательно и углеводного голодания центральной нервной системы.

Материалы исследований, касающиеся характера обмена углеводов в мозговой ткани как при нормальных, так и при гипогликемических состояниях организма, также в значительной степени подкрепляют теорию о зависимости нервных явлений при гиперинсулинизме от уровня сахара в крови. Как было установлено исследованиями Г. Е. Владимирова, Е. С. Лондона, А. В. Палладина, М. И. Прохоровой, В. А. Энгельгардт и Н. П. Лисовской, Пэйджа (J. H. Page), Химвича (H. E. Himwich) и др. в мозговой ткани происходит преимущественное потребление глюкозы, а последняя является важным субстратом для нормальной деятельности центральной нервной системы.

Исходя из основных закономерностей углеводного обмена в центральной нервной системе, ряд авторов посвятил свои исследования изучению роли инсулина в потреблении сахара мозгом. Большое внимание этому вопросу уделяли А. Д. Бернштейн, В. П. Комиссаренко, Дамешек и Меерсон (W. Dameshek, A. Myerson), Химвич и Фазекас (J. F. Fazecas) и др. Исследованиями этих авторов установлены следующие факты: а) резкое уменьшение потребления сахара мозговой тканью при введении больших доз инсулина; б) значительное снижение способности мозговой ткани воспринимать кислород из крови и использовать его для окисления; в) состояние гипоксии центральной нервной системы при гипогликемиях и т. д.

В опытах на животных В. П. Комиссаренко установил, что потребление сахара мозгом под влиянием больших доз инсулина резко снижается. Умеренные количества этого гормона также снижают усвоение углеводов мозгом, но проявляется оно лишь через 2½ часа после инъекции инсулина. Анализируя результаты опытов о влиянии различных доз инсулина на потребление углеводов мозговой тканью, автор указывает, что «...резкое уменьшение захвата сахара как мозговой, так и мышечной тканью через 2½ часа и больше, особенно после введения токсических доз инсулина, объясняется отчасти падением содержания сахара в артериальной крови. Отсюда становится понятным, что гипогликемия при гиперинсулинизации может оказывать большое влия-

яние на мозг как на орган, функция которого в значительной степени зависит от нормального притока к нему углеводов».

Значительный интерес представляет попытка выяснить интенсивность окисления углеводов в центральной нервной системе путем определения количества потребляемого мозгом кислорода. Такого рода исследования были произведены на животных при различных функциональных состояниях организма. Так, например, Р. М. Гельман, В. П. Комиссаренко и Р. Я. Марчук, М. Ф. Мережинский, Л. С. Черкасова, Гелльгорн (E. Gellhorn) и др. установили факт снижения потребления кислорода мозгом во время инсулиновой гипогликемии. Об исключительной роли кислорода в углеводном обмене мозговой ткани сообщается в работах Дамешек (W. Dameshek), Меерсон (A. Myerson) и Стефенсона (C. Stephenson), Уортиса (S. B. Wortis), Холмеса (Holmes) и других авторов. При этом необходимо указать, что результаты ряда исследований несколько противоречивы. Например, Дамешек и Меерсон, исследуя венозную кровь, взятую из внутренней яремной вены людей в момент инсулиновой гипогликемии, обнаружили приблизительно параллельное снижение потребления мозгом кислорода и глюкозы. Установить какую-либо зависимость между количеством кислорода, поглощенного мозговой тканью инсулинизированных животных, и степенью снижения уровня сахара крови В. П. Комиссаренко не удалось. Автор допускает, что понижение окисления мозговой ткани вызывается токсическим действием инсулина на дыхательные ферменты мозга и что в основе возникновения судорог лежит не гипогликемия, а непосредственное токсическое действие инсулина на тканевое дыхание.

Итак, из краткого перечня работ, в которых приводятся данные о роли углеводов в мозгу, вытекает, что ограничение притока углеводов к мозгу вызывает изменение окислительно-восстановительных процессов в центральной нервной системе, которые, по-видимому, обуславливают и ряд нервных расстройств при инсулиновой гипогликемии.

Клейтман и Магнус (N. Kleitman, R. Magnus), Олмстед и Логан (J. Olmsted, H. Logan) считают, что в условиях гипогликемии в центральной нервной системе

возникает та
аноксии и ас
авторы, при
асфиксии, сн
в мозгу, в ре

В процес
при гиперин
фактов, кото
мической тес
ей. Эти данн
что как гипо
возникающи
происхожден
воздействия
ную нервную
ханизме дей
теории прои

Еще в ра
действии ин
эффект при
дается не т
сахара в кро
вплоть до с
мии и даже
сальные пр

Развитие
гипогликеми
показывает,
от гипоглик
но поэтому
том, что ги
ной возник
гиперинсули

Нервный
вызванный
непосредств
нервную си
что инсули
тральную
ются инс
придержив
на, Н. М.
мед и Г

возникает такое же состояние, какое наблюдается при аноксии и асфиксии. По этой причине, как предполагают авторы, при гипогликемии, так же как и при аноксии и асфиксии, снижается уровень окислительных процессов в мозгу, в результате чего возникают судороги.

В процессе дальнейшего изучения нервных явлений при гиперинсулинизме удалось установить ряд новых фактов, которые не укладываются в рамки гипогликемической теории их происхождения и даже противоречат ей. Эти данные послужили основанием предполагать, что как гипогликемия, так и вся совокупность симптомов, возникающих при введении инсулина, имеют вторичное происхождение и развиваются в результате первичного воздействия этого гормона непосредственно на центральную нервную систему. Таким образом, по вопросу о механизме действия инсулина постепенно возникли другие теории происхождения инсулинового синдрома.

Еще в ранних работах по вопросу о физиологическом действии инсулина было замечено, что судорожный эффект при воздействии больших доз инсулина наблюдается не только при значительном падении уровня сахара в крови. Нередко тяжелые нервные расстройства, вплоть до судорог, возникают и в условиях нормогликемии и даже гипергликемии. В литературе эти парадоксальные примеры нашли широкое освещение.

Развитие инсулинового синдрома как в условиях гипогликемии, так и в условиях нормо- и гипергликемии показывает, что не всегда инсулиновый синдром зависит от гипогликемического состояния организма. Не случайно поэтому многие исследователи пришли к мысли о том, что гипогликемия не является единственной причиной возникновения глубоких нервных расстройств при гиперинсулинизме.

Нервный синдром, наблюдаемый при гипогликемии, вызванный инъекцией инсулина, ряд авторов объясняет непосредственным действием инсулина на центральную нервную систему. Так, например, А. А. Богомолец считал, что инсулин оказывает токсическое действие на центральную нервную систему, в результате чего развиваются инсулиновые судороги. Этой же точки зрения придерживаются и другие исследователи [В. С. Ишунина, Н. М. Кроль, Б. А. Насонов и Н. В. Лазарев, Меламед и Грош (N. Malamud a. L. S. Grosh) и др.]. Этот

вывод тем более кажется вероятным, если принять во внимание, что другие виды гипогликемии при введении эрготамина, флоридзина, кортикалина (вещества, полученного Н. Б. Медведевой из коры надпочечников), а также гипогликемии, развивающейся в результате голодания, не вызывают появления судорог. Однако необходимо отметить, что ряд авторов высказывает взгляд о «политропном» механизме действия инсулина, о том, что этот гормон имеет множество точек приложения. По представлению некоторых исследователей, инсулин активирует синтез гликогена в печени, влияет на потребление глюкозы отдельными органами, повышает проницаемость тканей и т. д. Эти свойства инсулин проявляет в результате периферического действия. Авторы одновременно с этим признают, что инсулин оказывает и непосредственное действие на центральную нервную систему, следствием которого являются нервные симптомы, характерные для гиперинсулинизма. Таким образом, по вопросу о механизме развития нервного синдрома при введении инсулина и о точках приложения этого гормона предпринимается попытка примирить две противоположные теории происхождения инсулинового синдрома — центрально-нервную и периферическую.

Единую и более последовательную точку зрения на механизм возникновения нервных явлений, а также на гипогликемию при воздействии инсулина развивали В. С. Галкин, В. А. Савченко, Т. В. Строкина, И. И. Федоров и др. Весь комплекс симптомов и пестрота наблюдающихся нервных расстройств при гиперинсулинизме, по мнению авторов, зависят от первичного действия инсулина на центральную нервную систему. Так, например, И. И. Федоров считает, что инсулин «...приводит в активное состояние центрально-нервный механизм управления обменом веществ...» и что «...этот механизм является и регулятором течения различных физиологических функций». Следовательно, признается, что точкой приложения инсулина является только центральная нервная система, а все побочные признаки нервного синдрома возникают в результате нервного воздействия инсулина на высшие вегетативные центры.

Эта концепция, как нам кажется, более удачно объясняет индивидуальные особенности течения нервных явлений.

При рас
новых воз
синдрома
указать на
Для кратко
именно: о т
клетки. Сто
функционал
стемы при
токсического
В связи

лина на цен
интерес исс
логические
эксперимент
ческие иссл
низме. Выяс
ной ткани п
В. И. Кузне
Н. А. Шере
вой, Бодехт
Таннгаузера
Гоццано (M
kau), Вольв
брунна (A.
(A. Terbrug
неоднотипн
большие доз
ских измене
мечают, что
вают замети
гические из
доз инсулин
изменениям
ющими пос
ства кровос
менения в
вакуолизац
количества
эти измене
местах цен
на основе
мозга трех

При рассмотрении существующих в литературе основных воззрений на механизм возникновения нервного синдрома при гиперинсулизме необходимо также указать на наличие и других взглядов по этому вопросу. Для краткости упомянем лишь некоторые из них, а именно: о токсическом действии инсулина на нервные клетки. Сторонники этой гипотезы считают, что ряд функциональных расстройств центральной нервной системы при действии больших доз инсулина зависит от токсического влияния инсулина на нервную ткань.

В связи со взглядами о токсическом действии инсулина на центральную нервную систему представляют интерес исследования, в которых изучались патоморфологические изменения в мозгу при введении инсулина в эксперименте на животных, а также патологоанатомические исследования мозга погибших при гиперинсулизме. Выяснению морфологических изменений в нервной ткани при инсулинизации посвящены исследования В. И. Кузнецовой, А. С. Лившина, Е. И. Тараканова, Н. А. Шерешевского, Б. Н. Могильницкого, А. В. Горяевой, Бодехтеля (G. Bodechtel), Дюннера, Остертага и Таннгаузера (L. Dünner, B. Ostertag, S. Thannhauser), Гоццано (M. Gozzano), Штиф и Токея (A. Stief u. E. Tokay), Вольвиля (F. Wohlwill), Вейля, Либерта и Хильбрунна (A. Weil, E. Libert, G. Heilbrunn), Тарбругге (A. Terbrugge) и др. Материалы этих исследований неоднотипны, но большинство авторов указывает, что большие дозы инсулина вызывают ряд гистопатологических изменений в мозговой ткани. Все исследователи отмечают, что небольшие и средние дозы гормона не вызывают заметных изменений в мозговой ткани, а морфологические изменения, наступающие под влиянием больших доз инсулина, разнообразны. Наиболее характерными изменениями в центральной нервной системе, возникающими после гиперинсулинизации, являются расстройства кровообращения. Некоторые авторы находили изменения в ганглиозных клетках в форме разжижения, вакуолизации и гомогенизации, а также уменьшение количества нейронов в различных кортикальных полях; эти изменения были обнаружены в самых различных местах центральной нервной системы. Е. И. Тараканов на основе изучения патологоанатомической картины мозга трех больных шизофренией, погибших при инсули-

новой терапии, отмечает наличие в оболочках мозга значительной гиперемии, а в сосудах всех отделов мозга — стазы и небольшие кровоизлияния. Автор указывает, что в обследованных им случаях на первом месте выступают изменения в нервных клетках острого характера: набухание в клетках Пуркинье и в клетках зубчатого ядра, подкормки, в крупных клетках полосатого тела и т. д.

Подробному изучению гистопатологических изменений в головном мозгу при экспериментальном гиперинсулинизме посвящены работы Вейля, Либерта и Хильбруна. В опытах на кроликах, которым было впрыснуто в течение всего эксперимента менее 70 единиц инсулина, никаких изменений в мозгу не обнаружено, незначительные изменения найдены при инъекции инсулина от 70 до 150 единиц, а в мозгу животных, которым в течение 2 месяцев было введено от 200 до 400 единиц инсулина, найдено тяжелое поражение нервных клеток. У кроликов, погибших во время инсулиновых судорог, преобладали разжижения, вакуолизация и гомогенизация нервных клеток. У животных, которые жили после перенесенных припадков, находили сморщивание тела и ядра клеток. Обнаруженные гистопатологические изменения авторы объясняют тем, что при гиперинсулинизме клетки теряют возможность использовать кислород.

Н. А. Шерешевский, Б. Н. Могильницкий и А. В. Горяева в опытах на животных после введения больших доз инсулина наблюдали острые дегенеративно-атрофические изменения в ганглиозных клетках симпатической нервной системы, гиперемии и кровоизлияния в различных паренхиматозных органах, в головном и спинном мозгу. При хронической инсулинизации цитируемые авторы находили значительные дегенеративно-атрофические изменения в ганглиозных клетках и волокнах симпатической нервной системы. Однако они указывают, что обнаруженные патологические изменения не специфичны, а зависят от сосудистых расстройств, возникающих при введении инсулина в организм животных. В. И. Кузнецова также отмечает, что у всех животных морфологические изменения в центральной нервной системе нарастают при продолжительном введении инсулина. Автор указывает, что в мозгу животных, погибших во время гипогликемических припадков, найдены стойкие нару-

шения цир
говая дест
клеток и
ские иссле
припадков
(А. С. Ли
мозгу. На
стерегает
процессе
примени
до судоро
сторонник
возникнове
инсулинизм
как в цент
системе, в
связей нер
В после
Б. А. Цели
функции ц
ции живот
вивающийс
в циркули
дователей
ратирующ
концентра
гидратаци
При гипог
гидратация
который пр
при гипер

шения циркуляции спинномозговой жидкости, микроочаговая деструкция, выраженные изменениями нервных клеток и дистрофической реакцией глии. Гистологические исследования мозговой ткани при судорожных припадках, вызванных воздействием инсулина, показали (А. С. Лившин) значительные изменения в головном мозгу. На основании этих данных А. С. Лившин предостерегает от применения судорожных доз инсулина в процессе лечения психически больных и считает, что применение инсулина с лечебной целью нельзя доводить до судорожных реакций. На основании этих данных сторонники токсического действия инсулина механизм возникновения нервного симптомокомплекса при гиперинсулинизме объясняют анатомическими изменениями как в центральной, так и в периферической нервной системе, в результате которых происходят нарушения связей нервной системы с другими органами.

В последнее время некоторые авторы (А. Е. Личко, Б. А. Целибеев и др.) считают, что причиной нарушения функции центральной нервной системы при инсулинизации животных является интрацеллюлярный отек, развивающийся в результате уменьшения уровня глюкозы в циркулирующей крови. По представлению этих исследователей глюкоза является одним из активных дегидратирующих веществ в организме, а постоянство ее концентрации в крови обуславливает оптимальную гидратацию клеточных коллоидов в нейронах мозга. При гипогликемических состояниях наступает резкая гидратация клеточных коллоидов, развивается отек, который приводит к возникновению нервного синдрома при гиперинсулинизме.

Глава IV

РОЛЬ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В МЕХАНИЗМЕ ДЕЙСТВИЯ ИНСУЛИНА

I. Влияние непосредственного воздействия инсулина на нервные центры, содержание сахара в крови и развитие нервного синдрома

Многие исследователи считают, что нервный синдром при гиперинсулинизме является следствием воздействия инсулина непосредственно на нервные центры. В пользу этой точки зрения приводится ряд аргументов: во-первых, отдельные случаи возникновения нервных расстройств на фоне нормогликемии и даже гипергликемии при впрыскивании значительных доз инсулина; во-вторых, отсутствие каких-либо нарушений со стороны центральной нервной системы практически при агликемии, вызванной введением эрготамина, флоридзина, кортикалина; в-третьих, отсутствие судорог при резко выраженной инсулиновой гипогликемии у животных, у которых нарушена связь центра с периферией путем декапитации, перерезки спинного мозга и т. д.

Рассмотрим более подробно аргументы в пользу теории, объясняющей инсулиновый синдром при экспериментальном гиперинсулинизме как следствие непосредственного действия этого гормона на центральную нервную систему.

Так, И. И. Федоров в работе «Где место воздействия инсулина: нервные центры или периферическая клетка?» приводит материалы, касающиеся инсулинового эффекта при непосредственном подведении его к нервным центрам. Автор поставил перед собой задачу «подвести инсулин к центральной нервной системе, минуя

кровообраще
вать на цент
вые элемент
льной нервно
С этой целью
ликах изучал
до 2,4 и от 1,0
питальном в
линового эф
ких сдвигов
ным животны
зы инсулина

Сравнива
хара в крови
сулина, И. И.
вии разницы
доз инсулина
мозговую жи
факт автор с
шие количест
легко могут
здесь свое де
сулина при
во могут, все
оказывать де
лин имеет п

Однако И
инсулина в
в поздние ср
повышению.
после внутр
несколько в
кономерно
получившие
сов погибаю
ния инсули
нормальных

Более ка
льтатам оп
При вве
0,4 единицы
дал длител
в то время

кровообращение. Дать возможность гормону подействовать на центры, исключив его прямое влияние на тканевые элементы» и таким образом выяснить роль центральной нервной системы в механизме действия инсулина. С этой целью И. И. Федоров в опытах на кошках и кроликах изучал влияние различных доз инсулина — от 10,0 до 2,4 и от 1,0 до 0,25 единиц на 1 кг веса — при субокипитальном введении этого гормона. Интенсивность инсулинового эффекта определялась динамикой гликемических сдвигов артериальной и венозной крови. Контрольным животным в этой серии опытов вводились те же дозы инсулина внутривенно.

Сравнивая данные количественного содержания сахара в крови после введения больших и средних доз инсулина, И. И. Федоров приходит к выводу «об отсутствии разницы в действии на динамику сахара крови этих доз инсулина при субокипитальном введении в спинномозговую жидкость и при внутривенном введении». Этот факт автор объясняет тем, что «с одной стороны, большие количества инсулина, вводимые в кровь, быстро и легко могут достигать центров, если они оказывают здесь свое действие. С другой стороны, эти же дозы инсулина при введении в субарахноидальное пространство могут, всосавшись в общий круг кровообращения, оказывать действия на все ткани организма, если инсулин имеет периферическое действие».

Однако И. И. Федоров указывает, что «при введении инсулина в цистерну в большинстве опытов сахар крови в поздние сроки более низок и не имеет тенденции к повышению. В эти же сроки (через 2—2½—3 часа) после внутривенного введения инсулина уровень сахара несколько выше и уже начинает возрастать, хотя закономерно и медленно». Автор отмечает, что животные, получившие инсулин субокипитально, через 5—10 часов погибают, в то время как после внутривенного введения инсулина остаются бодрыми и не отличаются от нормальных.

Более категорические выводы делает автор по результатам опытов с введением малых доз инсулина.

При введении небольших доз инсулина — 0,8—0,5—0,4 единицы — субокипитально И. И. Федоров наблюдал длительное и глубокое уменьшение сахара в крови, в то время как при внутривенном введении малых доз

инсулина — 0,5 — 0,4 единицы — автору не удалось отметить существенные изменения гликемической кривой по сравнению с нормой.

На основании этих экспериментальных данных И. И. Федоров пришел к заключению о том, что инсулин проявляет свое действие через центральную нервную систему, импульсы которой передаются к рабочим органам, в результате чего возникает гипогликемия, а также весь комплекс симптомов, характеризующих гиперинсулинизм.

Необходимо отметить, что материалы и выводы И. И. Федорова некоторым исследователям показались недостаточно убедительными, в частности Н. Н. Яковлеву, в связи с чем последний повторил опыты И. И. Федорова.

Как видно из материалов Н. Н. Яковлева, ему удалось установить разницы в действии инсулина на уровень сахара крови при субокципитальном введении инсулина по сравнению с внутривенной инъекцией. Анализируя результаты своих опытов, Н. Н. Яковлев приходит к заключению, «что инсулин, введенный субокципитально, действует на сахар крови не сильнее, чем при внутривенном введении» и что «инсулин оказывает свое действие на углеводный обмен при посредстве центральной нервной системы, не подтверждается».

З. Н. Казимирова также указывает, что «инсулин вызывает одну и ту же биохимическую реакцию эффекторных органов независимо от того, вводится ли он в общую циркуляцию или в спинномозговую жидкость подмозжечковой цистерны». Автор при введении малых доз инсулина в спинномозговую канал наблюдала даже некоторое повышение уровня глюкозы в крови. Аналогичные результаты она получила и в контрольных опытах при введении физиологического раствора. Гипо- или гипергликемический эффект при субокципитальном введении инсулина, по мнению автора, зависит «от физического и физико-химического воздействия на нервные центры». Сравнивая результаты исследований углеводного обмена в мозгу при субокципитальном и подкожном введении инсулина, З. Н. Казимирова приходит к выводу «о существовании единого механизма действия инсулина независимо от пути введения его в организм, — механизма, который осуществляет действие гормона не

через центра на ткани».

Представ. системы в вивается в р дал судорож инъекцией и под продолго ренко рассм ральной нер судорог при

И. И. Фе шенных пр действие инс отсутствует них конечно ром, происхо

Инсулинс дении инсул утской. На с на животных клинических дующим вы

1. Субок (от 2 до 5 е выраженным сущствует.

2. Набл при введени руживается дения инсу

3. Субок единиц на ный гипог впрыскиван

Таким с работ, пос инсулина и линового

Сложно тивополож побудили

через центральную нервную систему, а непосредственно на ткани».

Представление об участии центральной нервной системы в возникновении инсулинового синдрома развивается в работе В. П. Комиссаренко. Автор не наблюдал судорожного эффекта при гипогликемии, вызванной инъекцией инсулина, после перерезки спинного мозга под продолговатым мозгом. Этот факт В. П. Комиссаренко рассматривает как доказательство участия центральной нервной системы в возникновении инсулиновых судорог при гиперинсулинизации.

И. И. Федоров также отмечает, что у животных, лишенных прямых нервных связей с головным мозгом, действие инсулина проявляется очень слабо или совсем отсутствует и что ассимиляция глюкозы из крови передних конечностей, сохранивших нервные связи с центром, происходит значительно интенсивнее.

Инсулиновый эффект при непосредственном подведении инсулина к нервным центрам изучался О. Н. Алеутской. На основании материалов, полученных в опытах на животных, а также исследований, выполненных в клинических условиях, О. Н. Алеутская приходит к следующим выводам:

1. Субокципитальное введение больших доз инсулина (от 2 до 5 единиц на 1 кг веса) сопровождается слабо выраженным эффектом, а иногда этот эффект даже отсутствует.

2. Наблюдаемое снижение уровня сахара в крови при введении инсулина в спинномозговой канал обнаруживается по меньшей мере спустя 4 часа после введения инсулина.

3. Субокципитальное введение инсулина в дозе 3—4 единиц на 1 кг веса животного дает менее выраженный гипогликемический эффект, нежели подкожное впрыскивание 0,5 единицы инсулина.

Таким образом, несмотря на большое количество работ, посвященных установлению точки приложения инсулина и выяснению механизма возникновения инсулинового синдрома, до сих пор отсутствует единый взгляд на этот вопрос.

Сложность трактуемого вопроса и наличие двух противоположных точек зрения, исключаящих одна другую, побудили нас вновь изучить инсулиновый эффект при

действии этого гормона на нервные центры. Перед нами стояла задача: во-первых, выяснить характер гликемической кривой при непосредственном воздействии инсулина на нервные центры путем введения гормона в спинномозговой канал и в боковые желудочки мозга; во-вторых, изучить развитие нервных явлений, возникающих при указанных способах воздействия инсулина, и сравнить их с симптомами, развивающимися при подкожной инъекции одинаковых доз инсулина.

Методика исследований. Опыты проводились на собаках. Животные были разделены на три группы. Одной группе собак инсулин впрыскивался подкожно; второй — в большую цистерну и третьей — в боковой желудочек мозга.

Подопытные животные находились на определенном пищевом рационе.

Кровь для анализа на содержание сахара у всех собак бралась из уха; количественное определение сахара производилось по Хагедорн-Иенсену.

В опытах применялся инсулин производства завода эндокринных препаратов Московского и Бакинского мясокомбинатов.

В первой группе опытов изменение уровня сахара в крови у животных изучалось после подкожного впрыскивания инсулина в дозе от 0,5 до 1 единицы на 1 кг веса.

Во второй группе опытов животным инсулин вводился в спинномозговой канал. Перед введением инсулина пункцией из большой цистерны мозга отсасывали от 0,5 до 1 мг ликвора и, не вынимая иглы, вводили инсулин в количестве от 0,5 до 2 единиц на 1 кг веса. Объем раствора инсулина соответствовал таковому извлеченной спинномозговой жидкости. Контрольным животным в ликворные пути вводился в том же объеме физиологический раствор без инсулина.

Уровень сахара после введения подопытным животным инсулина, а контрольным — физиологического раствора определялся через 30, 60, 120, 180 и 240 минут.

Для сравнительной характеристики интенсивности инсулинового эффекта в зависимости от способа введения гормона у 5 собак гликемическая кривая изучалась как после подкожной инъекции инсулина, так и после введения гормона при субокципитальном проколе (по

истечения 4—5
лина). Концентрации
30, 45, 60, 120,
30, 60, 120 и 1
В третьей
мость инсулина
ствия инсулина
ним из способов
ны центральной
ствия того ил
является непос
щества к нерв
гневский, Л. С.
лина в боковы
условия для
нервными цент
номозговой жи
значительна. К
взятое количес
вление, то в н
ся в боковом
Опыты это
Контрольным
боковой желу
зиологический
Введение
венно в боков
нировки и со
Топографи
толщина сло
ти от формы
и возраста
материале.
Определе
ной из кожн
ные сроки —
ных опытах
дения инсул
В этой с
на 52 собак
ные результ
дена лишь

истечении 4—5 дней после подкожного введения инсулина).

Концентрация сахара в крови определялась через 15, 30, 45, 60, 120, 180 минут, а в части опытов — через 15, 30, 60, 120 и 180 минут.

В третьей группе опытов выяснялась зависимость инсулинового эффекта от непосредственного действия инсулина на нервные центры. Известно, что одним из способов выявления характера реакции со стороны центральной нервной системы и эффективности действия того или иного фармакологического препарата является непосредственное подведение изучаемого вещества к нервным центрам (А. П. Головин, М. В. Сергиевский, Л. С. Штери и др.), а именно введение инсулина в боковые желудочки мозга. При этом создаются условия для продолжительного контакта инсулина с нервными центрами, так как скорость циркуляции спинномозговой жидкости в боковых желудочках весьма незначительна. Кроме того, почти полностью сохраняется взятое количество инсулина, а если и происходит разбавление, то в небольшом объеме жидкости, содержащейся в боковом желудочке.

Опыты этой группы также проводились на собаках. Контрольным животным этой группы вместо инсулина в боковой желудочек мозга вводили в том же объеме физиологический раствор.

Введение инсулина и других препаратов непосредственно в боковой желудочек мозга требует большой тренировки и соответствующих навыков.

Топография желудочков мозга, направление иглы, толщина слоя мозга до желудочков мозга в зависимости от формы и величины головы собак различных пород и возраста предварительно были изучены на трупном материале.

Определение концентрации сахара в крови, извлеченной из кожной насечки уха, производилось в различные сроки — через 15, 30, 45, 60, 120 минут, а в отдельных опытах — через 15, 30, 60, 90, 120 минут после введения инсулина в боковой желудочек мозга.

В этой серии исследований были проведены опыты на 52 собаках. Ввиду того что были получены однотипные результаты, в прилагаемых табл. 2, 3, 4 и 5 приведена лишь часть материала.

Как видно из табл. 2 (опыты № 16—20), после подкожного введения небольших доз инсулина — от 0,5 до 1 единицы на 1 кг веса — у животных наступает заметное

Таблица 2
Содержание глюкозы в крови у собак при различных способах введения инсулина

Содержание глюкозы в крови в мг%											
№ опыта	Вес животного в кг	Дата исследования	Общее количество введенного инсулина в единицах	до введения инсулина	после введения инсулина через:						
					15 мин.	30 мин.	60 мин.	90 мин.	120 мин.	180 мин.	240 мин.

Подкожно

16	11,0	29/IX 1948 г.	11	88	—	74	74	—	63	63	—
17	10,2	16/II 1952 г.	5	92	—	68	64	—	58	60	—
18	8,0	19/II	4	102	—	94	—	—	74	90	—
19	8,2	22/II	4	98	—	79	58	—	60	56	—
20	10,3	22/II	5	91	—	75	68	—	72	70	—

Субокципитально

22	8,3	27/IX 1948 г.	8	87	—	93	102	—	94	87	94
23	12,0	28/IX	12	95	—	83	80	—	68	60	57
24	7,5	1/III 1951 г.	15	110	—	115	85	—	78	82	69
26	8,0	4/III	16	104	—	98	101	—	83	—	65
27	8,0	16/II 1952 г.	4	114	—	106	87	—	74	70	—

В боковой желудочек мозга

47	9,6	26/IX 1948 г.	10	100	83	78	80	70	65	—	—
50	10,0	17/XI	10	96	90	83	59	60	—	—	—
52	9,5	19/XI	10	117	103	89	—	83	79	—	—
56	12,5	15/XII	15	103	106	103	84	76	68	—	—
57	10,0	18/I 1949 г.	10	88	74	65	—	18	53	—	—

снижение уровня глюкозы в крови. Так, в опыте № 16 через 3 часа после инъекции 1 единицы на 1 кг веса концентрация глюкозы снизилась с 88 до 63 мг%, а в опыте № 20 при введении 0,5 единицы на 1 кг веса — с 91 до 70 мг%. Аналогичные результаты получены и в опытах

Таблица 3

Содержание глюкозы в крови у одной и той же собаки после подкожного и субокципитального введений одинаковых количеств инсулина

№ опыта	Вес животного в кг	Дата исследования	Общее количество введенного инсулина в единицах	Содержание глюкозы в крови в мг %							Дата исследования	Общее количество введенного инсулина	Содержание глюкозы в крови в мг %						
				до введения инсулина	после подкожного введения инсулина через:								до введения инсулина	после субокципитального введения инсулина через:					
					15 мин.	30 мин.	45 мин.	60 мин.	120 мин.	180 мин.				15 мин.	30 мин.	45 мин.	60 мин.	120 мин.	180 мин.
29	10,3	22/II 1952 г.	5	91	89	75	73	68	72	70	26/II 1952 г.	5	121	108	100	84	—	77	75
30	8,2	23/II	4	98	83	79	63	58	60	56	27/II	4	101	109	94	76	63	58	48
31	8,0	29/II	8	111	101	66	—	57	61	61	4/III	8	93	107	95	—	95	90	80
32	10,0	28/II	10	93	74	59	—	48	40	37	4/III	10	102	84	80	—	77	70	57
33	6,0	28/II	12	91	68	52	—	48	37	23 ¹	5/III	12	96	80	71	—	58	58	53

¹ У собаки появились типичные судороги, продолжавшиеся в течение 25 минут. С целью сохранения животного было введено 2 мл 1 : 1000 адреналина. Через 15 минут после введения судороги прекратились и собака осталась жива.

Содержание глюкозы в крови у одной и той же собаки после подкожного и субоципитального введения одинаковых количеств инсулина

Таблица 3

№ опыта	Вес животного в кг	Дата исследо- вания	Общее количество введенно- го инсулина в единицах	Содержание глюкозы в крови в мг%								Дата иссле- дования	Общее количество введен- ного инсулина	Содержание глюкозы в крови в мг %							
				до введения инсулина		после подкожного введения инсулина через:								до введения инсулина		после субоципитального введения инсулина через:					
29	10,3	22 II 1952 г.	5	91	89	75	73	68	72	70	26 II 1952 г.	5	121	108	100	84	—	77	75		
30	8,2	23 II	4	98	83	79	63	58	60	56	27 II	4	101	109	94	76	63	58	48		
31	8,0	29 II	8	111	101	66	—	57	61	61	4 III	8	93	107	95	—	95	90	80		
32	10,0	28 II	10	93	74	59	—	48	40	37	4 III	10	102	84	80	—	77	70	57		
33	6,0	28 II	12	91	68	52	—	48	37	23 ¹	5 III	12	96	80	71	—	58	58	53		

¹ У собаки появились типичные судороги, продолжавшиеся в течение 25 минут. С целью сохранения животного было введено 2 мл 1 : 1000 адrenalина. Через 15 минут после введения судороги прекратились и собака осталась жива.

№ 17—19. В этих экспериментах у всех собак через 1—2 часа после инсулинизации отмечались вялость и слюноотделение.

При субокципитальном введении инсулина (табл. 2, опыты № 22—27) у подопытных животных также развивается гипогликемия. Однако понижение уровня сахара в крови наступает позднее и в меньших размерах, чем

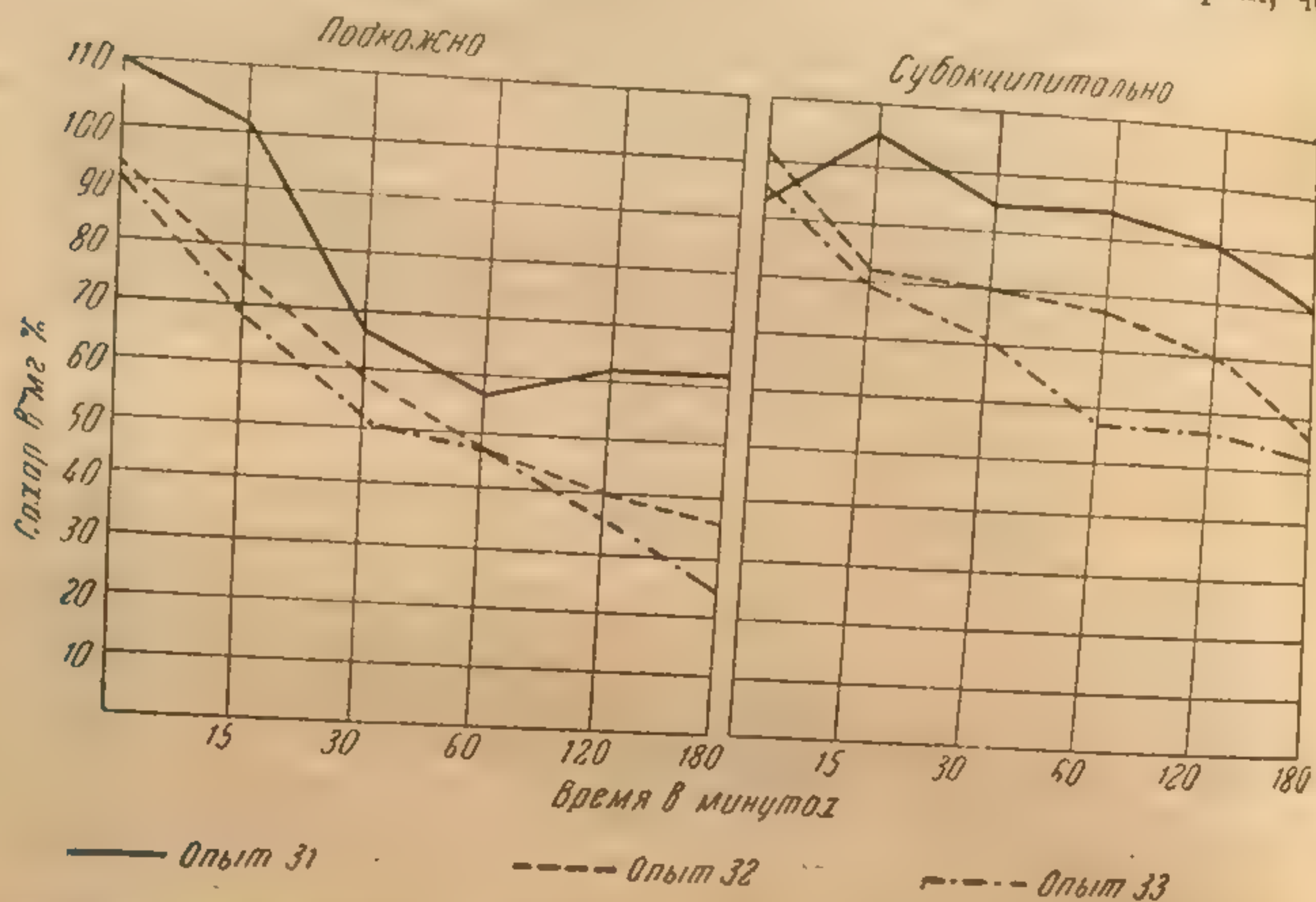


Рис. 6. Содержание глюкозы в крови у одной и той же собаки после подкожного и субокципитального введения одинаковых количеств инсулина.

при введении этого гормона под кожу. Эта разница наиболее рельефно выступает при сравнении результатов опытов, в которых изучалось изменение концентрации сахара в крови у одной и той же собаки после подкожного и субокципитального введений одинаковых количеств инсулина (табл. 3, рис. 6).

В прилагаемых табл. 2 и 4 (опыты № 47—57, № 34—41) приведены материалы, характеризующие гликемические сдвиги после введения инсулина в боковой желудочек мозга. Следует отметить, что в этих опытах получены приблизительно такие же результаты, как и при субокципитальном введении гормона.

Учитывая некоторые особенности проведения этих экспериментов, приводим краткие выдержки из прото-

котов опытов, ных и динамика инсулина.

Прот

Собака Красн под гексеналовым ной дуги, в област трепанационное о период протекал 26/IX 1948 г.

с введением инсу до введения инсу кость из места у полость желудочк готовленным к д 0,5 мл физиологи инсулина никаких спокойно лежала Через час после и сонливость, зна жалось на прот не отмечалось. Г но. В последую тельном состоян

Определени и 120 минут по

Как видно инсулина в боко рез 2 часа посл

Пр

Собака Ло дена операция отверстие разм кал нормально 19/XI 1948

ниц инсулина после введени нечностей и и стоянии живот илось. В даль вполне норма

Концентр минут после

Как видн дочек у этой до 79 мг% у этого времени наб

6 С. В. Захаро

колов опытов, в которых отображены поведение животных и динамика уровня глюкозы в крови после введения инсулина.

Протокол опыта № 47 от 26/IX 1948 г.

Собака Краснуха, средней упитанности, вес 9,6 кг. 20/IX 1948 г. под гексеналовым наркозом произведена операция. Выше надбровной дуги, в области теменной кости, слева от средней линии, создано трепанационное отверстие размером $0,5 \times 0,5$ см. Послеоперационный период протекал вполне удовлетворительно, рана зажила хорошо.

26/IX 1948, т. е. на 6-й день после операции, проводился опыт с введением инсулина в боковой желудочек мозга. Предварительно, до введения инсулина, шприцем была извлечена прозрачная жидкость из места укола, что служило показателем попадания иглы в полость желудочка. Не вынимая иглы, другим шприцем, заранее подготовленным к данной игле, было введено 10 единиц инсулина в 0,5 мл физиологического раствора. В течение часа после введения инсулина никаких явлений гиперинсулинизма не наблюдалось; собака спокойно лежала на столе, реагировала на внешние раздражения. Через час после введения гормона в желудочки наступили вялость и сонливость, значительное слюноотделение. Такое состояние продолжалось на протяжении всего опыта. Никаких судорожных явлений не отмечалось. По окончании эксперимента собака ела самостоятельно. В последующие дни животное находилось в вполне удовлетворительном состоянии.

Определение сахара в крови производилось через 15, 30, 60, 90 и 120 минут после введения инсулина.

Как видно из табл. 2, уровень глюкозы в крови после введения инсулина в боковой желудочек мозга снизился со 100 до 65 мг% через 2 часа после введения гормона.

Протокол опыта № 52 от 19/XI 1948 г.

Собака Лохмач, дворняжка, вес 9,5 кг. 10/XI 1948 г. произведена операция. На левой теменной кости сделано трепанационное отверстие размером $0,5 \times 0,5$ см. Послеоперационный период протекал нормально, рана зажила хорошо.

19/XI 1948 г. в боковой желудочек мозга было введено 10 единиц инсулина в 0,5 мл физиологического раствора. Через 3 минуты после введения наблюдалось резкое беспокойство, подергивание конечностей и исключительно обильное слюноотделение. В таком состоянии животное находилось в течение 5 минут, после чего успокоилось. В дальнейшем в течение опыта состояние собаки внешне было вполне нормальным.

Концентрация сахара в крови определялась через 15, 30, 90, 120 минут после введения инсулина в боковой желудочек.

Как видно из табл. 2, после введения инсулина в боковой желудочек у этой собаки содержание сахара в крови понизилось со 117 до 79 мг% через 2 часа с момента введения гормона.

У этого подопытного животного в течение непродолжительного времени наблюдался ряд характерных изменений в поведении:

Таблица 4

Содержание глюкозы в крови у одной и той же собаки после введения одинаковых количеств инсулина в боковой желудочек мозга и под кожу

№ опыта	Вес животного в кг	Дата исследования	Общее количество введенного инсулина в единицах	Содержание глюкозы в крови в мг %					Дата исследования	Общее количество введенного инсулина в единицах	Содержание глюкозы в крови в мг%						
				до введения инсулина	после подкожного введения инсулина через:						до введения инсулина	после введения инсулина в боковой желудочек мозга через:					
					15 мин.	30 мин.	45 мин.	60 мин.				120 мин.	15 мин.	30 мин.	45 мин.	60 мин.	120 мин.
34	9,5	10/II 1949 г.	20	90	83	58	58	52	43	14/II 1949 г.	20	95	72	68	65	68	41
35	8,9	10/II	20	102	86	60	56	56	45	14/II	20	90	63	54	56	50	36
36	8,7	18/II	20	99	69	69	69	63	30	21/II	20	90	79	56	51	56	43
37	9,8	18/II	20	85	81	69	51	47	47	21/II	20	83	79	63	58	54	69
38	8,0	2/III	8	93	81	72	61	56	43	7/III	8	89	75	63	58	56	54
39	10,0	2/III	10	84	75	61	54	57	59	7/III	10	79	54	52	67	52	54
40	8,0	3/III	10	93	83	61	52	49	45	8/III	10	87	76	64	64	72	52
41	7,5	3/III	10	88	83	85	78	56	45	8/III	10	89	81	70	61	66	50

Судорожные
даемое после
мозга, по-види
тат механичес
специфическо
ры. Это пред
дующих факт
на введение
ваются только
изменения в
после впрыс
раствора; в-т
ления жидко
долго до ра
Как было
ти животным
чалась как
после введе
ные результ
держками

Собака Р
козом произв
протекать нор
18/II 194
пось прогресс
21/II 194
20 единиц ин
собака нахо
слонотечени
животное на
ка ела хоро

Данные
крови кан
введения
табл. 4

общее беспокойств
отделение от мет
Следует собак из
опытных и в кон
чек мозга, и в кон
дення физиологич
признать, что эта
тате воздействия

Содержание глюкозы в крови у одной и той же собаки после введения одинаковых количеств инсулина в боковой желудочек мозга и под кожу

№ опыта	Вес животного в кг	Дата исследования	Общее количество введенного инсулина в единицах	Содержание глюкозы в крови в мг %						Дата исследования	Общее количество введенного инсулина в единицах	Содержание глюкозы в крови в мг %					
				до введения инсулина	после подкожного введения инсулина через:							до введения инсулина	после введения инсулина в боковой желудочек мозга через:				
					15 мин.	30 мин.	45 мин.	60 мин.	120 мин.				15 мин.	30 мин.	45 мин.	60 мин.	120 мин.
34	9,5	10/II 1949 г.	20	90	83	58	58	52	43	14/II 1949 г.	20	95	72	68	65	68	41
35	8,9	10/II	20	102	86	60	56	56	45	14/II	20	90	63	54	56	50	36
36	8,7	18/II	20	99	69	69	69	63	30	21/II	20	90	79	56	51	56	43
37	9,8	18/II	20	85	81	69	51	47	47	21/II	20	83	79	63	58	54	69
38	8,0	2/III	8	93	81	72	61	56	43	7/III	8	89	75	63	58	56	54
39	10,0	2/III	10	84	75	61	54	57	59	7/III	10	79	54	52	67	52	54
40	8,0	3/III	10	93	83	61	52	49	45	8/III	10	87	76	64	64	72	52
41	7,5	3/III	10	88	83	85	78	56	45	8/III	10	89	81	70	61	66	50

общее беспокойство, подергивание конечностей и обильное слюноотделение.

Следует отметить, что судорожная реакция отмечалась у 7 подопытных собак из 19, которым вводился инсулин в боковой желудочек мозга, и в контрольной группе у одной собаки из пяти после введения физиологического раствора. Таким образом, вряд ли можно признать, что эта реакция является типичной и возникает в результате воздействия инсулина на нервные центры.

Судорожное состояние отдельных животных, наблюдаемое после введения инсулина в боковой желудочек мозга, по-видимому, следует рассматривать как результат механического раздражения, но не как следствие специфического воздействия инсулина на нервные центры. Это предположение находит подтверждение в следующих фактах: во-первых, отмеченная выше реакция на введение инсулина в боковой желудочек обнаруживается только у части животных; во-вторых, аналогичные изменения в состоянии животных наблюдаются также после впрыскивания в желудочки физиологического раствора; в-третьих, эта реакция, возникая в момент введения жидкости в желудочки, заканчивается быстро, задолго до развития первых гипогликемических явлений.

Как было указано выше, в этой серии опытов у части животных интенсивность инсулинового эффекта изучалась как после подкожной инъекции инсулина, так и после введения в боковой желудочек мозга. Полученные результаты (табл. 4) частично иллюстрируются выдержками из протокольных записей опытов № 36 и 38.

Протокол опыта № 36 от 18/II 1949 г.

Собака Рыжик, вес 8,7 кг. 13/II 1948 г. под гексеналовым наркозом произведена трепанация черепа. Послеоперационный период протекал нормально.

18/II 1949 г. подкожно впрыснуто 20 единиц инсулина; отмечалось прогрессирующее снижение концентрации сахара в крови.

21/II 1949 г. этой же собаке в боковой желудочек мозга введено 20 единиц инсулина. После введения препарата в течение 60 минут собака находилась в спокойном состоянии. Через 60 минут наступило слюнотечение, отмечалась вялость и сонливость. В таком состоянии животное находилось в продолжение всего опыта. После опыта собака ела хорошо и довольно много.

Данные о влиянии инсулина на уровень глюкозы в крови как после подкожного впрыскивания, так и после введения в боковой желудочек мозга приведены в табл. 4 (рис. 7).

Как видно из этой таблицы, после подкожной инъекции инсулина уровень глюкозы в крови через 120 минут снизился весьма значительно — с 99 до 30 мг%. При введении этой же дозы инсулина в боковой желудочек мозга также наблюдалось падение концентрации сахара в

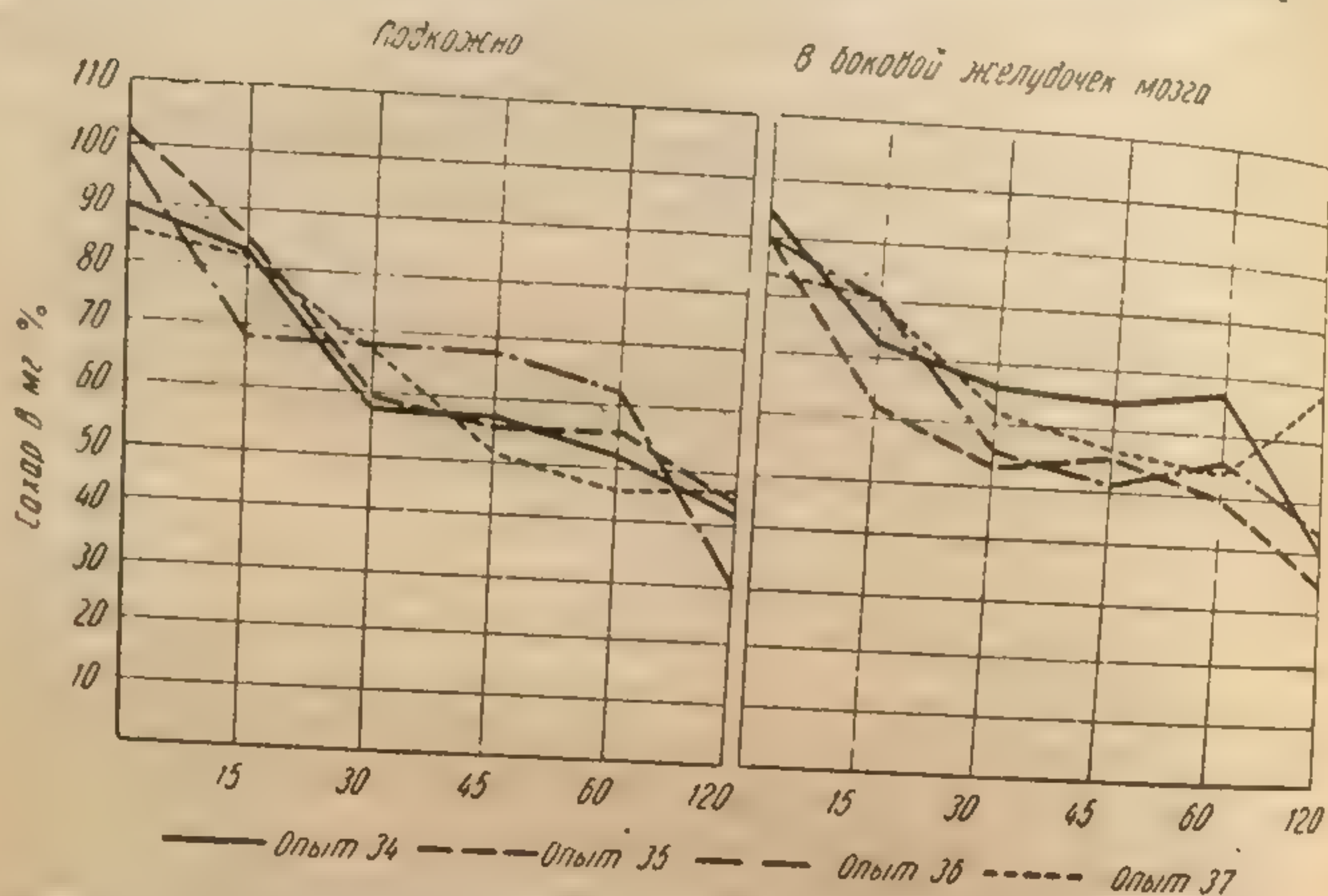


Рис. 7. Содержание глюкозы в крови у одной и той же собаки после введения одинаковых количеств инсулина в боковой желудочек мозга и под кожу.

крови с 90 до 43 мг%, т.е. в несколько меньших размерах по сравнению с тем, что имело место через 120 минут после подкожного введения этого гормона.

Протокол опыта № 38 от 2/III 1949 г.

Собака Рыжеголовая, вес 8 кг. 20/II 1949 г. под гексеналовым наркозом произведена трепанация черепа. Послеоперационный период протекал вполне удовлетворительно.

2/III подкожно впрыснуто 8 единиц инсулина в 1 мл физиологического раствора. Определение сахара в крови проводилось через 15, 30, 45, 60 и 120 минут после инъекции инсулина. После введения никаких нервных явлений не наблюдалось, уровень сахара снизился с 90 до 43 мг%.

7/III этой же собаке введено 8 единиц инсулина в боковой желудочек мозга в 1 мл физиологического раствора, после чего концентрация глюкозы в крови понизилась с 89 до 54 мг%, животное находилось в спокойном состоянии и не проявляло никаких признаков гиперинсулинизма.

Изменения
кожного впр
в боковой же
табл. 4.

Обсужд
Переходя к
этой главе (т
отметить след

1. Парен
тиями (подко
сопровождает
ниями в орга
ся гипоглике
ся характерн
роги).

2. Быстро
ходящих изм

Изменения

№ опыта	Вес животного в кг
200	15,5
201	10,3
202	7,6
203	10,0
204	8,9

№ опыта	П
200	15,5
201	10,3
202	7,6
203	10,0
204	8,9

№ опыта	При в
42	8,0
43	7,3
44	9,4
45	5,6
46	12,6

Изменения уровня глюкозы в крови как после подкожного впрыскивания, так и после введения инсулина в боковой желудочек видно из данных, приведенных в табл. 4.

Обсуждение результатов исследований. Переходя к обсуждению материалов, представленных в этой главе (табл. 2, 3, 4 и 5), мы считаем необходимым отметить следующее.

1. Парентеральное введение инсулина любыми путями (подкожно, субокципитально, в желудочки мозга) сопровождается приблизительно одинаковыми изменениями в организме. У подопытных животных развивается гипогликемия и в отдельных случаях обнаруживаются характерные нервные расстройства (адинамия, судороги).

2. Быстрота развития этих явлений и глубина происходящих изменений во многом зависят от пути введения.

Таблица 5

Изменения уровня глюкозы в крови у собак после введения физиологического раствора (контроль)

№ опыта	Вес животного в кг	Дата исследования	Содержание глюкозы в крови в мг%					
			до введения физиологического раствора	после введения физиологического раствора через:				
				15 мин.	30 мин.	60 мин.	90 мин.	120 мин.

При субокципитальном введении

200	15,5	7/IV 1956 г.	84	81	75	77	80	82
201	10,3	7/IV	80	73	68	72	82	80
202	7,6	14/IV	90	91	89	104	102	—
203	10,0	14/IV	95	92	92	103	103	101
204	8,9	15/V	105	101	98	107	—	98

При введении в боковые желудочки мозга

42	8,0	2/XII 1948г.	89	107	114	124	—	113
43	7,3	13/XII	84	80	87	85	89	93
44	9,4	15/XII	96	115	108	—	100	103
45	5,6	15/X 1950 г.	113	108	120	116	108	119
46	12,6	20/X	109	108	108	121	107	109

ния инсулина. Наиболее эффективно действует инсулин при подкожном введении, наименее эффективно — при субокципитальном.

В параллельных опытах обнаружено, что при введении инсулина в большую цистерну развитие гипогликемии запаздывает и в значительном количестве случаев она оказывается даже менее выраженной, чем после подкожного введения одинаковой дозы инсулина.

Что же касается уровня сахара в крови у животных контрольной группы, т. е. после введения физиологического раствора, то он находится в пределах нормальных колебаний (табл. 5).

3. Не располагая убедительными доказательствами в пользу того, что инсулин, вводимый в большую цистерну, действительно непосредственно подводится к центрам головного мозга, мы поставили дополнительную серию исследований, применив методику, исключающую эти сомнения. В этих опытах инсулин вводился собакам в боковые желудочки, что обеспечивает быстрый и непосредственный контакт с центрами различных отделов мозгового ствола. При этом были получены результаты, в основном не отличающиеся от тех, которые наблюдаются после введения инсулина в большую цистерну. Динамика гипогликемии, развивающаяся в этих случаях, соответствовала тому, что наблюдается после подкожного впрыскивания этого гормона, а в ряде опытов оказывалась даже менее выраженной.

Эти парадоксальные результаты приобретают тем большее значение, если учесть, что при введении в большую цистерну и в особенности непосредственно в желудочки мозга таких же количеств инсулина, как и под кожу, в ликворе создается исключительно высокая концентрация этого гормона, в сотни и даже тысячи раз превышающая ту, которая должна быть в крови при подкожном введении.

4. Самым существенным является то, что подведение инсулина непосредственно к нервным центрам отнюдь не углубляет и не ускоряет развития нервного синдрома. Напротив, в результате сопоставления материалов опытов, выполненных на одних и тех же животных, но в разных вариантах, создается впечатление, что после подкожного впрыскивания инсулина характерные нервные расстройства развиваются быстрее и носят более

выраженную
дочки мозга
Какое объ
денных опыто
ряда авторов
синдром, возн
инсулина, раз
ральной нерв
Давая отв

признать, чт
оказываются
та впрыскива
чек или в бол
сулин поступ
разбавляется
вых жидкосте
ется и, возм
штейн). Необ
пенно разруш
ней прогресси
вместе взяты
ном (внутри
же больших
крови оказы

Иные усл
посредственн
терну мозга.
тилища, оче
жидкости в
исследования
ляция и обно
ти, происход
большую ци
тяжении мно
лина уносят
длинным ко
циркуляции.

Все эти
влияние на
впрыскиван
мозга. Введ
га, инсулин
ствах ликвор

выраженную форму, чем при введении инсулина в желудочки мозга или субокципитально.

Какое объяснение следует дать результатам приведенных опытов? Находятся ли они в согласии с мнением ряда авторов, которые утверждают, что характерный синдром, возникающий после подкожного впрыскивания инсулина, развивается вследствие интоксикации центральной нервной системы этим гормоном?

Давая ответ на эти вопросы, прежде всего следует признать, что судьба и условия действия инсулина оказываются весьма различными в зависимости от места впрыскивания этого гормона — под кожу, в желудочек или в большую цистерну мозга. В первом случае инсулин поступает в систему общей циркуляции, где разбавляется в большом объеме крови, лимфы и тканевых жидкостей. Кроме того, часть инсулина задерживается и, возможно, депонируется в тканях (А. Д. Бернштейн). Необходимо также учесть, что инсулин постепенно разрушается в крови и его количество в последней прогрессивно снижается. Все эти обстоятельства, вместе взятые, свидетельствуют о том, что при подкожном (внутримышечном или внутривенном) введении даже больших количеств инсулина концентрация его в крови оказывается очень малой.

Иные условия создаются при введении инсулина непосредственно в боковые желудочки или в большую цистерну мозга. Объем жидкости, заполняющей эти вместилища, очень мал; крайне незначительно количество жидкости в боковых желудочках мозга. Как показали исследования А. Д. Бернштейна с сотрудниками, циркуляция и обновление ликвора, этой «лакунарной» жидкости, происходит очень медленно, а инсулин, введенный в большую цистерну мозга, задерживается здесь на протяжении многих часов. Лишь небольшие порции инсулина уносятся вместе с ликвором и по коротким или длинным коммуникациям поступают в систему общей циркуляции.

Все эти обстоятельства оказывают существенное влияние на судьбу и условия действия инсулина после впрыскивания этого гормона в различные вместилища мозга. Введенный субокципитально или в желудочки мозга, инсулин разбавляется лишь в незначительных количествах ликвора, не переходит и не задерживается тканями,

как это имеет место в случае введения этого гормона в систему общей циркуляции. В силу этих причин почти весь впрыснутый инсулин, сохраняя весьма высокую концентрацию, может оказывать длительное воздействие на центры головного и продолговатого мозга. В этих условиях можно было ожидать, что минимальные количества

В этих условиях можно было ожидать, что уже минимальные количества инсулина, подведенные непосредственно к центральной нервной системе, должны вызывать бурную физиологическую реакцию. В частности, на этом настаивают И. И. Федоров, В. С. Галкин и др. Однако, опираясь на опыты О. Н. Алеутской, З. Н. Казимировой, Н. Н. Яковлева и др., а также на результаты собственных наблюдений, мы считаем, вопреки утверждениям В. С. Галкина, И. И. Федорова и др., что как малые, так и большие дозы инсулина, введенного в желудочки мозга и в большую цистерну, дают меньший эффект, чем при впрыскивании гормона под кожу.

Предположение некоторых авторов о том, что инсулиновый нервный синдром является следствием интоксикации центров головного мозга инсулином, нам также кажется мало обоснованным. Центральная нервная система, очевидно, весьма резистентна к непосредственному действию инсулина. Возможно даже, что этот гормон не является адекватным раздражителем для центров головного и спинного мозга. Иначе трудно понять нормальное состояние и поведение животного после введения инсулина в большую цистерну и в особенности в желудочки мозга. В этих случаях нервные центры приходят в соприкосновение с огромными концентрациями инсулина, который, очевидно, задерживается здесь на продолжительное время. Однако в этих условиях нервный синдром развивается позже и наблюдается реже, нежели после впрыскивания инсулина под кожу. Гипогликемия, которая все же наблюдается, объясняется, по нашему мнению, тем, что введенный в цистерны мозга инсулин постепенно отсюда переходит в систему общей циркуляции и уже на периферии, при участии различных механизмов, вызывает характерные сдвиги в углеводном обмене.

Приведенные в этой главе экспериментальные данные позволяют сделать следующие выводы:

1. Как малые, так и большие дозы инсулина, введенного в желудочки мозга или в большую цистерну, дают

2. Подведе

2. Подвержен
центрам не уг
синдрома.

3. Характерные изменения в крови после парентерального введения не являются следствием действия этим гормоном

II. Развитие инсулина в деятельн

При изучении
при определении
кологических
зовались ме

активной деятельности. При этом на обеих сторонах, методом обратимого перемещения, или,

«временный
нервной систе
веществ, т. е.
внутреннего
принять во

ных веществ
действия на
и преимущест
[В. В. Закус
(E. Pick)

метода для в
низме действ
ходят из след
Во-первы
мическо

центрально-нервного специфического проявления

логического

меньший гипогликемический эффект, чем при введении этого гормона под кожу.

2. Подведение инсулина непосредственно к нервным центрам не углубляет и не ускоряет развития нервного синдрома.

3. Характерные нервные расстройства, возникающие после парентерального введения больших доз инсулина, не являются следствием интоксикации нервной системы этим гормоном.

II. Развитие нервного синдрома после введения инсулина в условиях медикаментозного угнетения деятельности высших регуляторных центров

При изучении механизма действия и в особенности при определении точки приложения различных фармакологических препаратов многие исследователи пользовались методом медикаментозного выключения активной деятельности высших регуляторных центров. При этом наиболее удачным приемом оказался, с одной стороны, метод общего наркоза, при котором достигается обратимое выключение функций центральной нервной системы, или, как указывал И. П. Павлов, наступает «временный функциональный паралич» центральной нервной системы, а с другой — применение снотворных веществ, т. е. препаратов, способствующих развитию внутреннего торможения коры головного мозга. Если принять во внимание, что ряд наркотических и снотворных веществ обладает свойством преимущественного действия на кору больших полушарий головного мозга и преимущественного действия на подкорковые области [В. В. Закусов, М. И. Николаева, В. В. Савич, Пик (E. Pick) и др.], то становится понятным значение этого метода для выяснения роли нервной системы и в механизме действия инсулина. При выборе этого метода исходят из следующих положений.

Во-первых, если первичным пунктом воздействия химического или гормонального препарата является центрально-нервный аппарат, то в условиях медикаментозного выключения высших регуляторных центров специфическое действие изучаемого вещества не должно проявляться.

Во-вторых, если действие того или иного фармакологического препарата проявляется через другие систе-

мы, а не через центральную нервную систему, то выключение деятельности нервных центров наркотиками и снотворными не должно оказывать влияния на активность изучаемого препарата.

Инсулиновый эффект при наркозе изучался многими авторами, работы которых опубликованы в отечественной, а также иностранной литературе. Однако результаты исследований, полученные различными авторами, не являются в достаточной мере совпадающими.

Одни авторы считают, что выключение центральной нервной системы наркотиками и снотворными не оказывает существенного влияния на развитие инсулиновой гипогликемии. Другие, напротив, утверждают, что глубокий наркоз не только задерживает развитие нервных явлений, но и препятствует гипогликемическим изменениям, столь характерным для гиперинсулинизма.

М. П. Андреева приводит материалы, полученные в опытах на собаках и кроликах, характеризующие инсулиновый эффект при наркозе, вызванном наркотиками барбитуровой группы (диал и мединал). Автор указывает, что введение инсулина на фоне как диалового, так и мединалового наркоза не препятствует возникновению гипогликемии. Инсулиновая гипогликемия при диаловом наркозе не сопровождается судорожной реакцией, в то время как при мединаловом наркозе гипогликемические судороги сохраняются. Г. Ф. Милюшкевич сообщает о сахаропонижающем действии инсулина на фоне гексеналового и пентоталового наркоза. В работе Н. Д. Ганжа приводятся данные, характеризующие инсулиновый эффект при эфирном наркозе. В. И. Козлов и Г. Ф. Милюшкевич в опытах на мышах и кошках также отмечали ясно выраженный гипогликемический эффект после введения инсулина на фоне циклоналового наркоза. При этом авторы указывают, что в случаях, оканчивающихся смертью, они не наблюдали судорог. Как утверждают исследователи, сахаропонижающий эффект одинаков при введении больших и малых доз инсулина.

Об отсутствии инсулиновых судорог на фоне гексеналового наркоза сообщается также в работе Н. А. Беловой.

Гипогликемический эффект после парентерального введения инсулина при выключении функции централь-

ной нервной системы
тотала, уретана
Веллер и П.
Б. С. Родкина
В. С. Ронин
эфирном нарко
Бантинга, Бест
лера (Н. Eschv
ви при действ
угнетения нерв
М. Б. Мамед
Н. Brugsch).

Ф. Б. Левин
гликемический
ровым молоды
значительно бо
состоянии». Ан
и у язвенных

О том, что у
ной системы и
ствует развит
сообщается в р
J. Rogoff), П

Противопол
выключения це
(эфиром) при
Г. Ф. Милюшк

Так, напри
условиях нарк
инсулинового
чительных доз
животного. Д
животные без
нии гипоглике

Эти наблю
тельство веду
в развитии ги
инсулина.

Выводы И
крепляются и
для содержа
находившихся
кольская уста

ной нервной системы действием эвипана, амитала, пентотала, уретана и др. наблюдали А. И. Березин, Н. С. Веллер и П. М. Чарная, Н. С. Веллер, С. Г. Генес, Б. С. Родкина и П. М. Черная, Н. Б. Медведева, В. С. Ронин и др. Об инсулиновой гипогликемии при эфирном наркозе говорится в работах Н. Н. Яковлева, Бантинга, Беста, Коллипа, Маклеода и Нобля, Эшвейлера (H. Eschweiler). О снижении уровня сахара в крови при действии инсулина на фоне хлоралгидратного угнетения нервной системы сообщают Ф. Б. Левин и М. Б. Мамедова, Хорстер и Бругш (H. Horster, H. Brugsch).

Ф. Б. Левин и М. Б. Мамедова отмечают, что гипогликемический эффект после введения инсулина «здоровым молодым людям во время хлоралгидратного сна значительно более выражен, чем в бодрствующем их состоянии». Аналогичные результаты авторы наблюдали и у язвенных больных.

О том, что угнетение деятельности центральной нервной системы инъекциями морфина и кураре не препятствует развитию гипогликемии при гиперинсулинизме, сообщается в работах Стюарта и Рогова (L. H. Stewart, J. Rogoff), Партоса (A. Partos) и др.

Противоположные данные о действии инсулина при выключении центральной нервной системы наркотиками (эфиром) приводятся в исследованиях В. С. Галкина, Г. Ф. Милюшкевич, И. И. Федорова и др.

Так, например, в опытах на собаках и кроликах в условиях наркоза И. И. Федоров установил отсутствие инсулинового синдрома даже при введении весьма значительных доз этого гормона — 10 единиц на 1 кг веса животного. Далее автор отмечает, что контрольные животные без наркоза погибали от этой дозы в состоянии гипогликемических судорог.

Эти наблюдения И. И. Федоров приводит в доказательство ведущей роли центральной нервной системы в развитии гипогликемических явлений после введения инсулина.

Выводы И. И. Федорова в значительной мере подкрепляются исследованиями А. Т. Сокольской. Определяя содержание гексозофосфатов в мышцах животных, находившихся в глубоком эфирном наркозе, А. Т. Сокольская установила, что введение инсулина животным

В условиях наркоза не сопровождается увеличением количества гексозофосфатов. Эти данные позволили автору прийти к заключению о том, что инсулин при эфирном наркозе не влияет на обмен углеводов и, следовательно, инсулиновая гипогликемия, наступающая в обычных условиях, развивается при участии центральной нервной системы. В. С. Галкин, анализируя данные И. И. Федорова и А. Т. Сокольской, также считал, что «эти опыты можно толковать таким образом, что наркоз исключает нервный механизм, через посредство которого инсулин осуществляет свое действие».

В связи с работами, вышедшими из лаборатории В. С. Галкина, в которых, как было уже отмечено, утверждается центрально-нервный механизм инсулиновой гипогликемии, необходимо остановиться на исследованиях Н. Н. Яковлева, выводы которого противоположны выводам В. С. Галкина, И. И. Федорова и др.

В состоянии глубокого наркоза, вызванного эфиром, эвипаном, на кроликах и собаках Н. Н. Яковлев наблюдал ясно выраженное сахаропонижающее действие инсулина даже и в том случае, когда применялись небольшие дозы инсулина.

Суммируя полученные данные, Н. Н. Яковлев отмечает, «что у самых разнообразных животных (кошки, собаки, кролики), находящихся в состоянии глубокого наркоза (полное отсутствие роговичных рефлексов), вызванного различными наркотиками (эфир, амитал и эвипан), инсулин даже в дозах, более чем в 10 раз меньших по сравнению с теми, которые применял Федоров, приводит к совершенно определенному снижению сахара крови».

Возникновение инсулиновой гипогликемии в условиях медикаментозного исключения функции центральной нервной системы, по мнению Н. Н. Яковлева, свидетельствует о том, что точкой приложения этого гормона является периферическая клетка. Далее Н. Н. Яковлев указывает, что положение В. С. Галкина «о том, что инсулин оказывает свое действие на углеводный обмен при посредстве центральной нервной системы, не подтверждается».

Эти противоречивые экспериментальные материалы об инсулиновом эффекте в условиях наркоза явились одной из причин распространения и наличия в литерату-

ре двух диаметров
из механизм дей
лезы.

Отсутствие од
о влиянии инсу.
одной стороны, и
действия инсулина
серию эксперимен
ложения инсулина
синдрома в уст
различных отде
снотворными и на
последовательнос
(Н. В. Лазарев)
том и люминалом

Необходимо с
нами для получе
гидрат и люмина
фармакологическ
обладают преиму
нервную систему
тиков, а гексенал
ным. Однако, не
действия снотво
отличается, так
считать как
наркоза... и, ув
получаем состоя
наркотических в
колаев). Поско
лось выяснение
ного мозга в ме
ма при гипер
интерес примен
наркоз, таких п
«избирательног
причине мы пр
люминал, т. е
ещественно либ
области цент
Методик
вотными служ
натошак, посл

ре двух диаметрально противоположных взглядов на механизм действия гормона поджелудочной железы.

Отсутствие однотипных результатов исследований о влиянии инсулина на обмен углеводов в наркозе, с одной стороны, и противоречивые взгляды на механизм действия инсулина — с другой, побудило нас выполнить серию экспериментов с целью выяснения точки приложения инсулина и его роли в возникновении нервного синдрома в условиях «избирательного» выключения различных отделов центральной нервной системы снотворными и наркотиками, обладающими «различной последовательностью поражения нервных центров» (Н. В. Лазарев), — эфиром, гексеналом, хлоралгидратом и люминалом.

Необходимо отметить, что вещества, используемые нами для получения наркоза (эфир, гексенал, хлоралгидрат и люминал), относятся к различным подгруппам фармакологических препаратов из числа тех, которые обладают преимущественным действием на центральную нервную систему. Эфир принадлежит к группе наркотиков, а гексенал, хлоралгидрат и люминал — к снотворным. Однако, несмотря на такое разделение, сущность действия снотворных и наркотиков принципиально не отличается, так как «...снотворное действие можно рассматривать как одно из ранних проявлений легкого наркоза... и, увеличив дозу любого снотворного, мы получаем состояние наркоза; наоборот, при малых дозах наркотических возникает сон, а не наркоз» (М. П. Николаев). Поскольку одной из задач нашей работы являлось выяснение роли коры больших полушарий головного мозга в механизме возникновения нервного синдрома при гиперинсулинизме, представляло значительный интерес применение в качестве веществ, вызывающих наркоз, таких препаратов, которые обладают свойством «избирательного» действия на нервную систему. По этой причине мы применяли эфир, гексенал, хлоралгидрат и люминал, т. е. вещества, которые действуют преимущественно либо на кору полушарий, либо на стволовые области центральной нервной системы.

Методика исследований. Подопытными животными служили собаки. Эксперименты производились натощак, после 16—24-часового голодания.

Эфирный наркоз давался ингаляционно. До наркоза животному впрыскивали под кожу 1% раствор солянокислого морфина в количестве 3—5 мл.

Гексеналовый наркоз вызывался

Гексеналовый наркоз вызывался введением в бедренную вену (иногда и подкожно) водного раствора гексенала в количестве от 0,05 до 0,1 г, субстанции на 1 кг веса тела, в зависимости от упитанности животного. Все количество гексенала растворялось в 10 мл дистиллированной воды. Раствор вводили медленно, вначале 3—5 мл, а через 20—30 минут — остальное количество, благодаря чему достигалось более продолжительное действие гексенала.

Хлоралгидрат вводился в желудок посредством зонда предварительно растворенным в небольшом количестве воды с 0,5 г крахмала из расчета 0,35 г на 1 кг веса животного. Эти сравнительно высокие дозы хлоралгидрата обеспечивали переход от состояния сна к состоянию наркоза.

Люминал также вводился в желудок зондом в количестве 0,05 г на 1 кг веса в небольшом объеме воды — 10—16 мл.

Инсулин употреблялся преимущественно производства Московского мясокомбината имени Микояна и впрыскивался в дозе от 1 до 5 единиц на 1 кг веса животного.

Кровь для анализа бралась из насечек уха. Количественное содержание сахара (по Хагедорн-Иенсену) определялось до наркоза и через определенный промежуток времени в состоянии глубокого наркоза, в период полной арефлексии животного.

При изучении инсулинового эффекта в наркозе применялись различные варианты опытов:

1. Изучалось влияние перечисленных наркотиков и снотворных на уровень сахара крови без введения инсулина (контрольные опыты).

2. Изучалось влияние подкожного введения инсулина на содержание сахара в крови на фоне наркоза.
3. Изучалось изменение содержания сахара в крови

3. Изучалось изменение гликемической кривой в условиях наркоза на фоне предварительной гиперинсулинизации.

При изучении влияния медикаментозного (наркотиками и снотворными) выключения высших регулятор-

Таблица 6
идами

Содержание глюкозы в крови собак в состоянии наркоза, вызванного р...												
Концентрация глюкозы в мг%			на фоне наркоза через:									
№ опыта	Вес животного в кг	Дата исследования	до наркоза	15 мин.	30 мин.	45 мин.	60 мин.	90 мин.	120 мин.	180 мин.	240 мин.	300 мин.

Таблица 6

Содержание глюкозы в крови собак в состоянии наркоза, вызванного различными наркотиками

Содержание глюкозы в крови собак в состоянии наркоза,				Концентрация глюкозы в мг%								
№ опыта	Вес животного в кг	Дата исследования	до наркоза	на фоне наркоза через:								
				15 мин.	30 мин.	45 мин.	60 мин.	90 мин.	120 мин.	180 мин.	240 мин.	300 мин.
Эфирный наркоз												
58	7,8	20 II 1952 г.	84	123	148	—	184	—	174	—	—	—
59	6,3	22 II	103	118	134	—	175	—	183	—	—	—
60	10,0	28 II	115	145	183	—	215	—	206	—	—	—
Гексеналовый наркоз												
68	11,0	8/I 1949 г.	93	118	143	154	—	154	163	—	—	—
69	10,3	10/III 1952 г.	113	105	125	140	—	140	149	—	—	—
70	10,3	15/III	101	117	135	175	—	168	173	—	—	—
Хлоралгидратный наркоз												
75	6,1	11/XI 1948 г.	82	—	—	88	—	98	100	—	—	120
76	9,1	11/XI	77	—	—	77	—	86	115	—	—	115
77	12,3	12/XI	103	—	—	108	—	102	109	—	—	121
Люминаловый наркоз												
85	10,0	10/XI	86	—	—	—	97	—	—	88	99	100
92	8,0	24/III 1952 г.	94	—	—	—	98	—	100	89	90	95
93	12,0	25/III	117	—	—	—	125	—	125	119	120	112

ных центров на уровень глюкозы в крови мы получили данные, которые отображены в табл. 6.

Как видно из этой таблицы, у животных состояние наркоза, вызванное различными наркотиками и снотворными, сопровождается характерными сдвигами уровня сахара крови. Наиболее показательное изменение концентрации сахара в крови наблюдается при эфирном и гексеналовом наркозе (табл. 6). При даче эфира и внутривенном введении гексенала уровень сахара крови повышается и к 15 минутам достигает значительной величины. Так, например, в опыте № 58 уровень глюкозы до наркоза был 84 мг%, через 15 минут концентрация ее достигла 123 мг%, через 60 минут — 184 мг%, а через 120 минут она снизилась до 174 мг%. Таким образом, за 2 часа пребывания животного в наркозе уровень сахара повысился на 90 мг%, а в опыте № 60 эта разница составляла 91 мг%.

При гексеналовом наркозе также отмечается значительная гипергликемия. Однако по сравнению с эфирным наркозом после введения гексенала уровень сахара повышается несколько медленнее. Концентрация глюкозы в крови за время пребывания животных в гексеналовом наркозе в течение 2 часов оказалась ниже, чем это наблюдается при эфирном наркозе. Максимальное повышение — 72 мг% уровня сахара — мы отметили в опыте № 70 (табл. 6) из 43 определений сахара, проведенных в состоянии гексеналового наркоза на 9 собаках. Эти результаты совпадают с данными, полученными А. Б. Агаларовым, В. Н. Георгадзе, Е. Ф. Иваненко и А. О. Войнар и др., установившими гипергликемические сдвиги при гексеналовом наркозе.

Иной характер изменений наблюдается при хлоралгидратном наркозе. Как это видно из табл. 6, при этом наркозе также наблюдаются гликемические сдвиги. Однако не во всех опытах имело место повышение уровня сахара в крови. Так, например, в опыте № 77 уровень глюкозы в крови не претерпел сколько-нибудь заметных изменений. В опыте № 76 до наркоза концентрация сахара равнялась 77 мг%, а через 6 часов уровень его повысился до 115 мг%, а в опыте № 75 также наблюдалось повышение количества сахара в крови в состоянии хлоралгидратного наркоза с 82 до 120 мг%.

Таким образом, проводимые нами эксперименты показывают, что эфирный и гексеналовый наркоз сопровождается гипергликемией, а медленный, а именно гексеналовый наркоз сопровождается стремительно и довольно высоко костью только спускается заметное во всех опытах.

Наряду с этими опытами несколько штейна и К. А. А. на, В. А. Губарев, А. И. Березин и др. обнаружили гипергликемию при этом наркозе, возникающая быстро пергликемическая та сообщается и кина.

Напротив, Ф. при подкожном дозе 0,3 г на 1 кг какие-либо сдвиги животных.

Необходимо ревой и И. А. Ле в опытах при хлоралгидрата. быстрота развития этого снотворного гипергликемическое наблюдали при введении раздражения б. тивоположные гидрат в терап. хара в крови.

7 С. В. Захаров.

Таким образом, хлоралгидратный наркоз хотя и сопровождается некоторым увеличением сахара в крови, но значительно меньшим, чем это наблюдается при эфирном и гексеналовом наркозе. Кроме того, темп нарастания гипергликемии при этой форме наркоза крайне медленный, а именно: в то время как при эфирном и гексеналовом наркозе гликемическая кривая возрастает стремительно и уже спустя 15—30 минут достигает довольно высокого уровня, при хлоралгидратном наркозе только спустя 5 часов от начала опыта обнаруживается заметное увеличение сахара в крови, и то не во всех опытах.

Наряду с этим следует отметить, что данные наших опытов несколько отличаются от данных Ф. Я. Беренштейна и К. А. Арсеньева, А. И. Березина, А. М. Генкина, В. А. Губаревой и И. А. Лерман и др. Так, например, А. И. Березин при хлоралгидратном наркозе не мог обнаружить гипергликемические сдвиги, а В. А. Губарева и И. А. Лерман указывают, что гипергликемия при этом наркозе, вызванном большими дозами наркотика, возникает быстро и достигает большой величины. О гипергликемических сдвигах после введения хлоралгидрата сообщается и в работе В. Н. Георгадзе, А. М. Генкина.

Напротив, Ф. Я. Беренштейн и К. А. Арсеньев при подкожном введении хлоралгидрата кроликам в дозе 0,3 г на 1 кг веса животного не могли установить какие-либо сдвиги в уровне сахара крови подопытных животных.

Необходимо также отметить, что выводы В. А. Губаревой и И. А. Лермана основаны на данных, полученных в опытах при внутрибрюшинном введении животным хлоралгидрата. На наш взгляд, степень повышения и быстрота развития гипергликемии зависят от способа введения этого снотворного. По-видимому, быстрое развитие гипергликемии при хлоралгидратном наркозе, которое наблюдали цитируемые авторы при внутрибрюшинном введении этого препарата, являлось следствием раздражения брюшины. Тем более это кажется вероятным, что в других работах И. А. Лерман приводит противоположные данные. Автор указывает, что хлоралгидрат в терапевтических дозах понижает уровень сахара в крови.

Наименее отчетливые результаты получены нами в условиях люминалового наркоза (табл. 6). Результаты наших исследований показывают, во-первых, что при введении собакам люминала *per os* у последних сон наступает в более поздние сроки, чем при эфирном, гексеналовом и хлоралгидратном наркозе; во-вторых, люминаловый наркоз не сопровождается повышением концентрации сахара в крови. Те сдвиги, которые при этом наблюдаются, вряд ли выходят за пределы нормальных колебаний глюкозы в крови. Только в одном опыте № 85 (табл. 6) уровень глюкозы через 5 часов после введения люминала в состоянии полной арефлексии животного достиг 100 мг%, т. е. повысился на 14 мг% по сравнению с исходной величиной. Следует упомянуть о том, что в работах Ф. Я. Беренштейн и К. А. Арсеньева, а также И. А. Лерман имеется указание на некоторое снижение концентрации глюкозы в крови при люминаловом наркозе. Подробное изложение литературных данных о гликемических сдвигах в наркозе дается в монографии Н. В. Лазарева.

Следующая серия исследований включала влияние инсулина на содержание глюкозы в крови и возникновение нервного синдрома в условиях медикаментозного (наркотиками и снотворными) выключения высших регуляторных центров.

В этой серии опытов животные были разбиты на четыре группы. Методика опытов заключалась в следующем.

В первой группе опытов на фоне глубокого морфино-эфирного наркоза и полной арефлексии (приблизительно спустя 15—30 минут от начала ингаляции эфира) подкожно вводился инсулин и затем в течение 2 часов через различные промежутки времени бралась кровь для определения концентрации сахара. Во всех опытах эфирный наркоз поддерживался непрерывно в течение часа. Результаты опытов приведены в табл. 7. Кроме того, изучалось содержание глюкозы в крови и развитие нервного синдрома в условиях эфирного наркоза у одного и того же животного до и после подкожного введения инсулина. Данные этих опытов приведены в табл. 8 (рис. 8). Изучалось влияние эфирного наркоза на содержание глюкозы в крови на фоне предваритель-

ной гиперинс
определялась
затем подкож

Влияние подкож

№ опы- та	Вес живот- ного в кг	ис- с
-----------------	-------------------------------	----------

94	9,4	6/V
95	12,0	8/V
102	9,3	21/I

136	8,5	20,1
137	6,8	22,1
138	12,0	24,1

153	14,0	18,1
157	9,0	21,1
158	10,5	22,1

Примеч
не наблюдался

на 1 кг веса
лялась кон
но-эфирный
дважды ко
нут. Получ

Во вто
инсулина
именно: оп
наблюдени
ных после
наркоза. Р
чалось та

ной гиперинсулинизации животных, а именно: вначале определялась исходная величина глюкозы в крови, а затем подкожно вводился инсулин от 1 до 2 единиц

Таблица 7

Влияние подкожного введения инсулина на содержание глюкозы в крови собак в состоянии наркоза

№ опыта	Вес животного в кг	Дата исследования	Количество введенного инсулина в единицах	Концентрация глюкозы в мг%				
				до наркоза	на фоне наркоза			
					через:		после введения инсулина через:	
					15 мин.	30 мин.	30 мин.	60 мин. 120 мин.

Эфирный наркоз

94	9,4	6/V 1950 г.	10	94	—	163	170	189	168
95	12,0	8/V	12	107	—	156	164	173	184
102	9,3	21/III 1952 г.	18	94	—	128	153	168	120

Гексеналовый наркоз

136	8,5	20/III	10	87	98	—	87	69	60
137	6,8	22/III	10	90	115	—	95	78	58
138	12,0	24/III	10	117	128	—	96	81	64

Хлоралгидратный наркоз

153	14,0	18/III	15	114	—	168	139	143	93
157	9,0	21/III	9	108	—	98	89	78	60
158	10,5	22/III	15	111	—	119	106	93	98

Примечание. Во всех опытах инсулиновый нервный синдром не наблюдался.

на 1 кг веса. Через час после введения инсулина определялась концентрация сахара в крови и давался морфинно-эфирный наркоз. Во время наркоза определялось дважды количество сахара в крови — через 60 и 120 минут. Полученные данные приведены в табл. 9.

Во второй группе опытов изучалось влияние инсулина на фоне глубокого гексеналового наркоза, а именно: определялся уровень глюкозы в крови и велось наблюдение за развитием нервных проявлений у животных после введения инсулина на фоне гексеналового наркоза. Результаты опытов приведены в табл. 7. Изучалось также влияние подкожного введения инсулина

Таблица 8

Содержание глюкозы в крови в условиях наркоза, вызванного различными наркотиками, у одного и того же животного до и после подкожного введения инсулина

№ опыта	Вес животного в кг	Дата исследования	Концентрация глюкозы в мг% (без инсулина)				Дата инсулинизации	Количество введенного инсулина в единицах	До наркоза	Концентрация глюкозы в мг%							
			до наркоза	на фоне наркоза через:						на фоне наркоза							
										через:		после введения инсулина через:					
				15 мин.	30 мин.	60 мин.				120 мин.	15 мин.	30 мин.	15 мин.	30 мин.	60 мин.	120 мин.	180 мин.
Эфирный наркоз																	
113	10,0	18/I 1949 г.	89	188	170	144	126	21/I 1949 г.	20	89	213	—	226	236	159	77	52
114	9,5	18/I	93	166	184	137	135	20/I	20	89	108	—	121	114	73	63	55
115	12,0	15/II 1950 г.	103	180	194	204	195	19/II 1950 г.	12	98	168	—	197	205	203	154	123
Гексеналовый наркоз																	
148	10,5	13/III 1952 г.	108	112	—	128	134	17/III 1952 г.	30	97	110	—	116	105	97	85	78
149	14,5	12/III	107	110	—	123	147	15/III	15	99	115	—	85	70	63	41	—
150	9,4	12/III	93	115	—	128	152	15/III	10	88	100	—	86	73	54	43	—
Хлоралгидратный наркоз																	
169	7,0	10/I 1949 г.	85	—	85	93	93	13/I 1949 г.	15	93	—	93	82	72	64	45	—
170	8,3	17/I	75	—	55	80	86	20/I	20	98	—	117	110	94	46	45	—
171	12,0	20/II	117	—	129	134	134	10/III	24	111	—	120	98	98	74	69	—

Примечание. В...

Примечание. Во всех опытах инсулиновый нервный синдром не наблюдался.

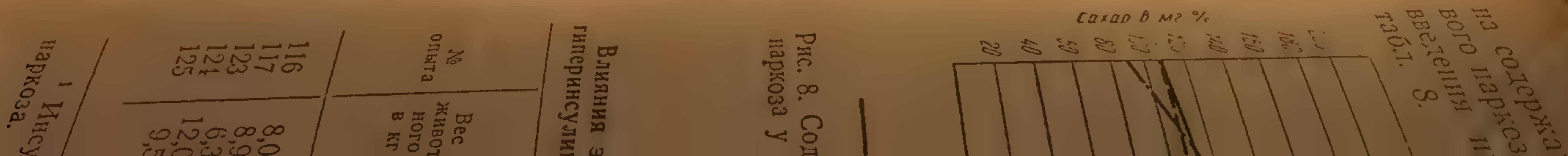


Таблица 8
Содержание глюкозы в крови в условиях наркоза, вызванного различными наркотиками, у одного и того же животного до и после подкожного введения инсулина

№ опыта				
Вес животного в кг				
Дата исследования	Концентрация глюкозы в мг% (без инсулина)	до наркоза		
		на фоне наркоза через:	15 мин.	
			30 мин.	
			60 мин.	
			120 мин.	
			Дата инсу- линизации	
Количество введенного инсулина в единицах				
До наркоза				
Дата исследования	Концентрация глюкозы в мг%	на фоне наркоза	через:	15 мин.
				30 мин.
		после введения инсулина через:	15 мин.	
			30 мин.	
			60 мин.	
			120 мин.	
180 мин.				

113	10,0	18/I 1949 г.	89	188	170	144	126	21/I 1949 г.	20	89	213	—	226	236	159	77	52
114	9,5	18/I	93	166	184	137	135	20/I	20	89	108	—	121	114	73	63	55
115	12,0	15/II 1950 г.	103	180	194	204	195	19/II 1950 г.	12	98	168	—	197	205	203	154	123
Эфирный наркоз																	
148	10,5	13/III 1952 г.	108	112	—	128	134	17/III 1952 г.	30	97	110	—	116	105	97	85	78
149	14,5	12/III	107	110	—	123	147	15/III	15	99	115	—	85	70	63	41	—
150	9,4	12/III	93	115	—	128	152	15/III	10	88	100	—	86	73	51	43	—
Гексеналовый наркоз																	

169	7,0	10/I 1949 г.	85	—	85	93	93	13/I 1949 г.	15	93	—	93	82	72	64	45	—
170	8,3	17/I	75	—	55	80	86	20/I	20	98	—	117	110	94	46	45	—
171	12,0	20/II	117	—	129	134	134	10/III	24	111	—	120	98	98	74	69	—
Хлоралгидратный наркоз																	

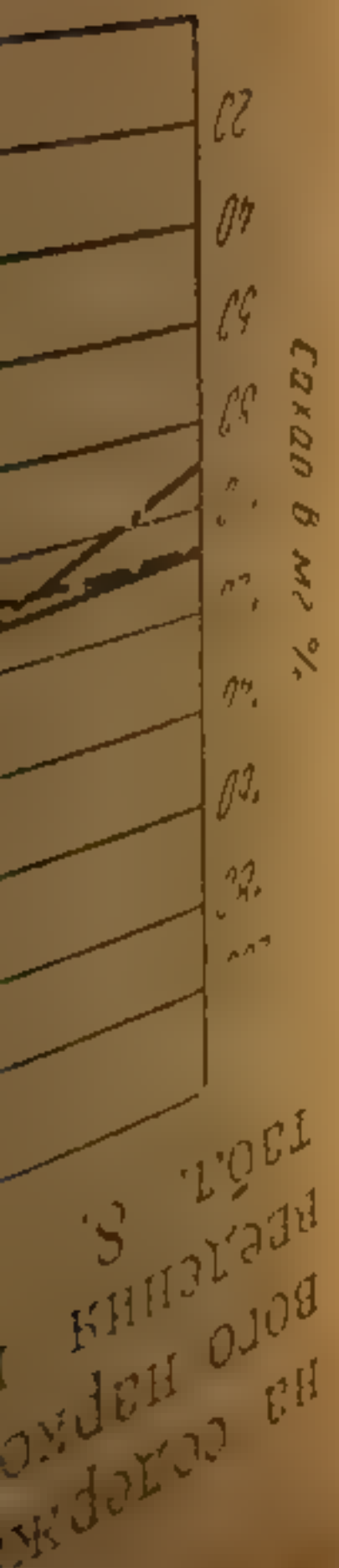
Примечание. Во всех опытах инсулиновый нервный синдром не наблюдался.

наркоза. Инс

125 124 123 117 116

№ опыта
Вес животного в кг
Влияния гиперинсули

Рис. 8. Со



на содержание глюкозы в крови в условиях гексеналового наркоза у одного и того же животного до и после введения инсулина. Полученные данные приведены в табл. 8.

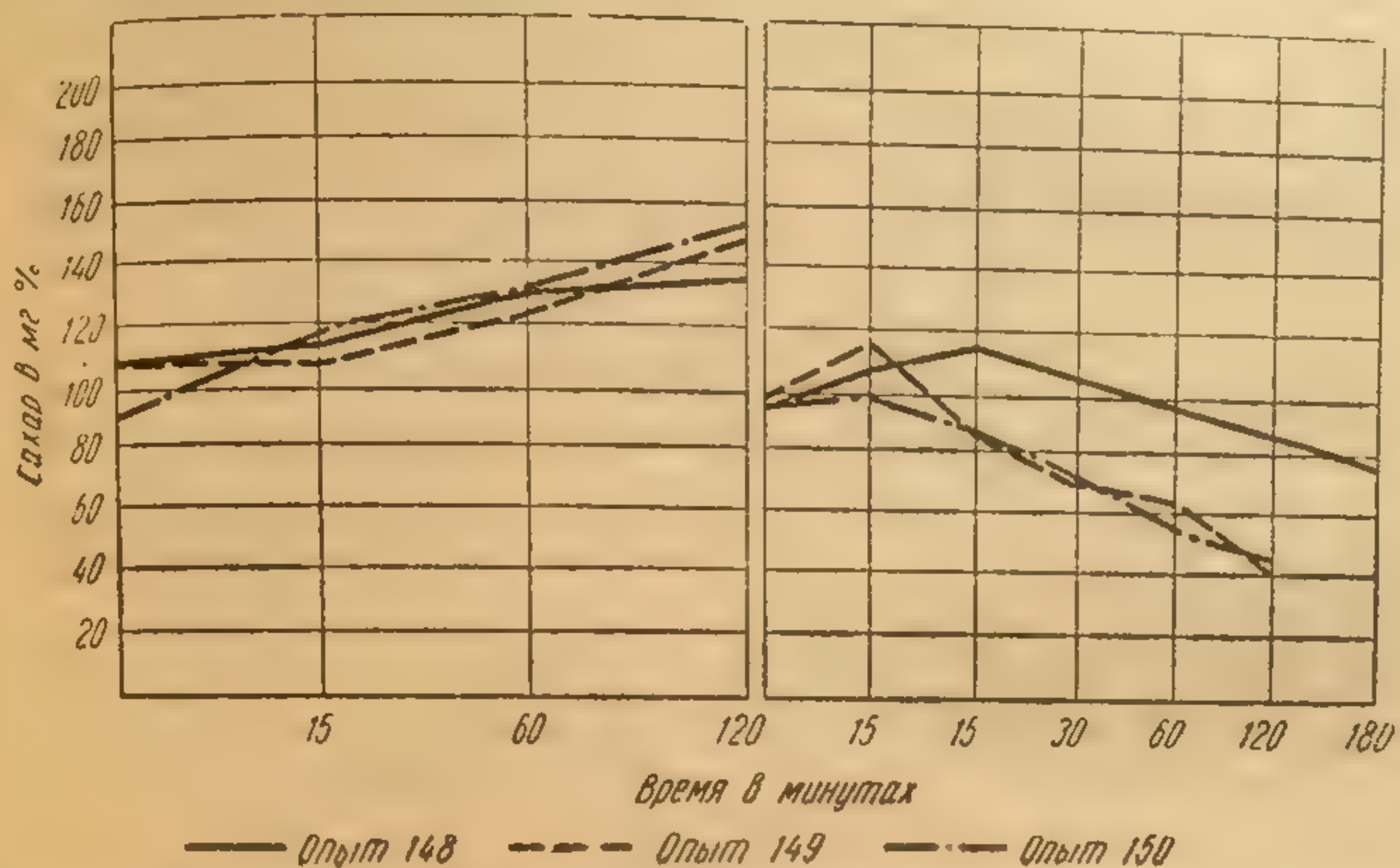


Рис. 8. Содержание глюкозы в крови в условиях гексеналового наркоза у одного и того же животного до и после подкожного введения инсулина.

Таблица 9

Влияния эфирного наркоза на содержание глюкозы в крови при гиперинсулинизме¹ (эфир давался в течение 60 минут непрерывно)

№ опыта	Вес животного в кг	Дата исследования	Концентрация глюкозы в крови до введения инсулина в мг %	Количество введенного инсулина в единицах	Концентрация глюкозы в крови в мг %		
					через 60 минут после введения инсулина	на фоне наркоза через:	
						60 мин.	120 мин.
116	8,0	24/I 1949 г.	109	16	105	179	116
117	8,9	25/I	107	20	100	125	66
123	6,3	28/II 1950 г.	109	6	94	118	115
124	12,0	5/III	96	24	68	138	118
125	9,5	7/III	115	20	74	123	128

¹ Инсулин впрскивался под кожу за 60 минут до эфирного наркоза.

Влияние подкожного введения инсулина на содержание глюкозы в крови в условиях люминалового наркоза

№ опыта	Вес животного в кг	Дата исследования	Количество введенного люминала в г	Количество введенного инсулина в единицах	Концентрация глюкозы в мг %								
					до наркоза	на фоне наркоза							
						до введения инсулина через:				после введения инсулина через:			
						60 мин.	180 мин.	12 час.	24 часа	30 мин.	60 мин.	90 мин.	120 мин.
173	6,3	15, X 1948 г.	0,3	6	91	88	86	—	97	50	47	—	40 ¹
177	9,5	22, III 1952 г.	0,5	10	110	109	93	—	95	65	47	—	40 ¹
178	10,1	23, III	0,5	10	105	100	97	—	88	61	50	—	41
179	6,5	4, IV	0,3	6	98	98	93	—	—	78	63	58	58 ¹
181	10,0	25, III	1,0	20	103	105	109	—	106	78	60	58	50
182	10,0	25, III	1,0	20	98	100	96	88	—	80	73	68	64

¹ В этих опытах наблюдались нервные явления в виде подергивания мышц шеи и конечностей.

В трети из них инсулин коза. На содержание инсулина наблюдались определялись, а затем 3а, а затем 1,5 единицы на этих животных. В четвёртой трети инсулин введения. Действие препараты проявлялись на протяжении некоторых случаев. Капли опытным высшие результаты возможно. Результаты наших опытов выключены из системы. Итого: 1. Во время введения инсулина не наблюдалось эффекта. Гипергликемия животных и в них сопровождалась новым синдромом матери. В опыте равнялся 9,6 мг % после введения 60 мг % инсулина. В последнем опыте после введения инсулина наблюдалось гипергликемия.

В третьей группе опытов изучалось влияние инсулина на фоне глубокого хлоралгидратного наркоза. На собаках изучалось влияние подкожного введения инсулина на содержание сахара в крови и велись наблюдения за развитием нервного синдрома. Сахар определялся до наркоза и через 30 минут после наркоза, а затем подкожно вводился инсулин в дозе от 1 до 1,5 единиц на 1 кг веса. Результаты некоторых опытов на этих животных приведены в табл. 7.

В четвертой группе опытов изучалось развитие инсулиновой гипогликемии после предшествующего введения люминала. В связи с тем что наркотическое действие препаратов производных барбитуровой кислоты проявляется крайне медленно, впрыскивание инсулина производилось не раньше чем через 3 часа, а в некоторых опытах — спустя 24 часа после введения люминала. Как видно из табл. 10, люминал вводился подопытным животным в количествах, превышающих высшие суточные дозы (от 0,3 до 0,8 г), что не исключало возможности наступления коматозного состояния. Результаты исследований приведены в табл. 10.

Обсуждение материалов исследований. Результаты наших опытов по изучению влияния медикаментозного выключения активной деятельности центральной нервной системы на инсулиновый эффект устанавливают следующее:

1. Во время глубокого эфирного наркоза даже сравнительно большие дозы инсулина при подкожном введении не вызывают характерного гипогликемического эффекта. Гипогликемия наступает лишь после выхода животных из наркотического состояния и в этих условиях сопровождается запоздалым развитием инсулинового синдрома. Этот вывод может быть иллюстрирован материалами, приведенными в табл. 7. Так, например, в опыте № 94 (табл. 7) уровень глюкозы до наркоза равнялся 94 мг%, а через 30 минут после наркоза достиг 163 мг%, т. е. количество сахара за 30 минут пребывания животного в наркозе увеличилось на 60 мг%. На фоне этой гипергликемии подкожно было введено собаке 10 единиц инсулина. Через 30 минут после впрыскивания инсулина уровень сахара оставался приблизительно на уровне 30-минутного пребывания в наркозе и равнялся 170 мг%, а через 60 минут количе-

ство сахара несколько увеличилось и достигло 189 мг%, затем через 2 часа с момента дачи эфира концентрация сахара начала падать: если через час после наркоза уровень глюкозы в крови равнялся 189 мг%, то через 2 часа он снизился до 168 мг%, т. е. разница составляет 21 мг%. Таким образом, на примере этого опыта видно, что при эфирном наркозе, при котором имеет место значительная гипергликемия, инсулиновый эффект не проявляется. После прекращения наркоза уровень сахара в крови начинает заметно падать. В состоянии наркоза нервных проявлений не наблюдается даже при введении значительных доз инсулина. В опыте № 102 (табл. 7) животному было введено на фоне эфирного наркоза 18 единиц инсулина, т. е. по 2 единицы на 1 кг веса. Уровень сахара в крови у этой собаки через 30 минут после дачи эфира повысился на 34 мг%, а через 30 минут достиг 153 мг%, т. е. повысился на 59 мг% по сравнению с исходной величиной. В этом опыте также не наблюдалось никаких нервных проявлений после введения инсулина. Концентрация сахара начинала снижаться через некоторое время после ингаляции эфира: иногда через 60, а иногда через 90 минут после снятия маски. Этот вывод еще нагляднее подтверждается результатами опыта № 113 (табл. 8, рис. 9). В этом опыте содержание глюкозы определялось у одного и того же животного в условиях эфирного наркоза до и после подкожного введения инсулина. У этой собаки 18/1 1949 г. изучалась гликемическая кривая в эфирном наркозе без впрыскивания инсулина, а через 3 дня на этом же животном изучалось влияние инсулина на фоне эфирного наркоза. Как видно из табл. 8 (опыт № 113), эфирный наркоз сопровождается значительной гипергликемией, а именно: через 15 минут после наркоза уровень сахара в крови с 89 мг% поднялся до 188 мг%, т. е. увеличился на 99 мг%, через 30 минут — на 81 мг%, а через 2 часа с начала наркоза, или через час после прекращения наркоза, начал снижаться и достиг 126 мг%. После определения гликемической кривой в наркозе через 3 дня на этом же животном изучалось содержание глюкозы в крови и развитие нервного синдрома при введении инсулина в условиях морфинно-эфирного наркоза. Этот опыт интересен в том отношении, что через 45 минут после прекращения дачи эфира уровень

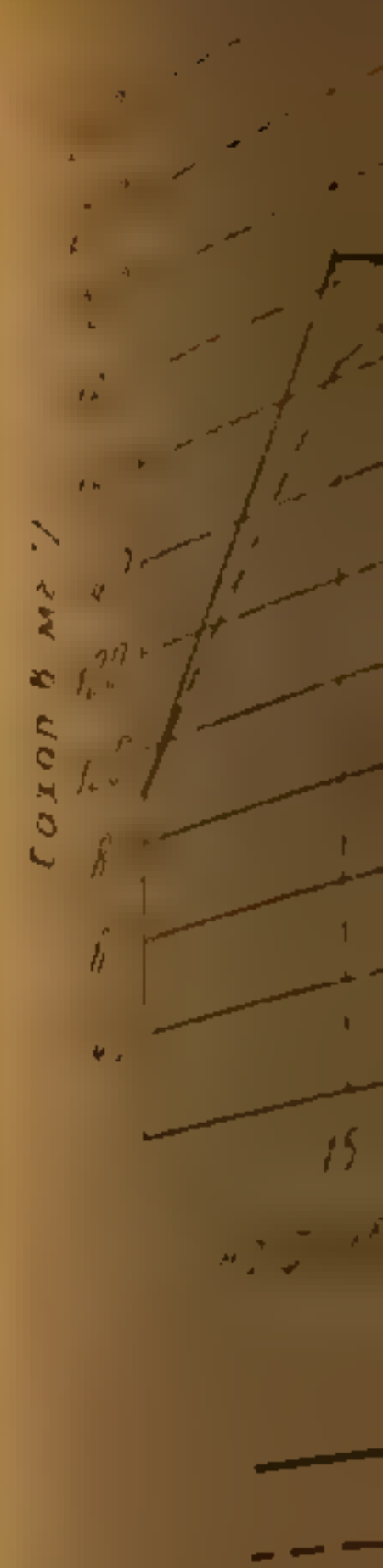


Рис. 9. Сахар в крови у собаки в наркозе

сахара в крови
и к 2 часам
77 мг%, а
15 минут
очень высо
снижение
каких нерв
результаты
В опыте
наркоза и
нервных п
ванных ж
(табл. 9).
провождас
гипоглике
в крови. Т
60 минут
было 105
трация с
прекраще

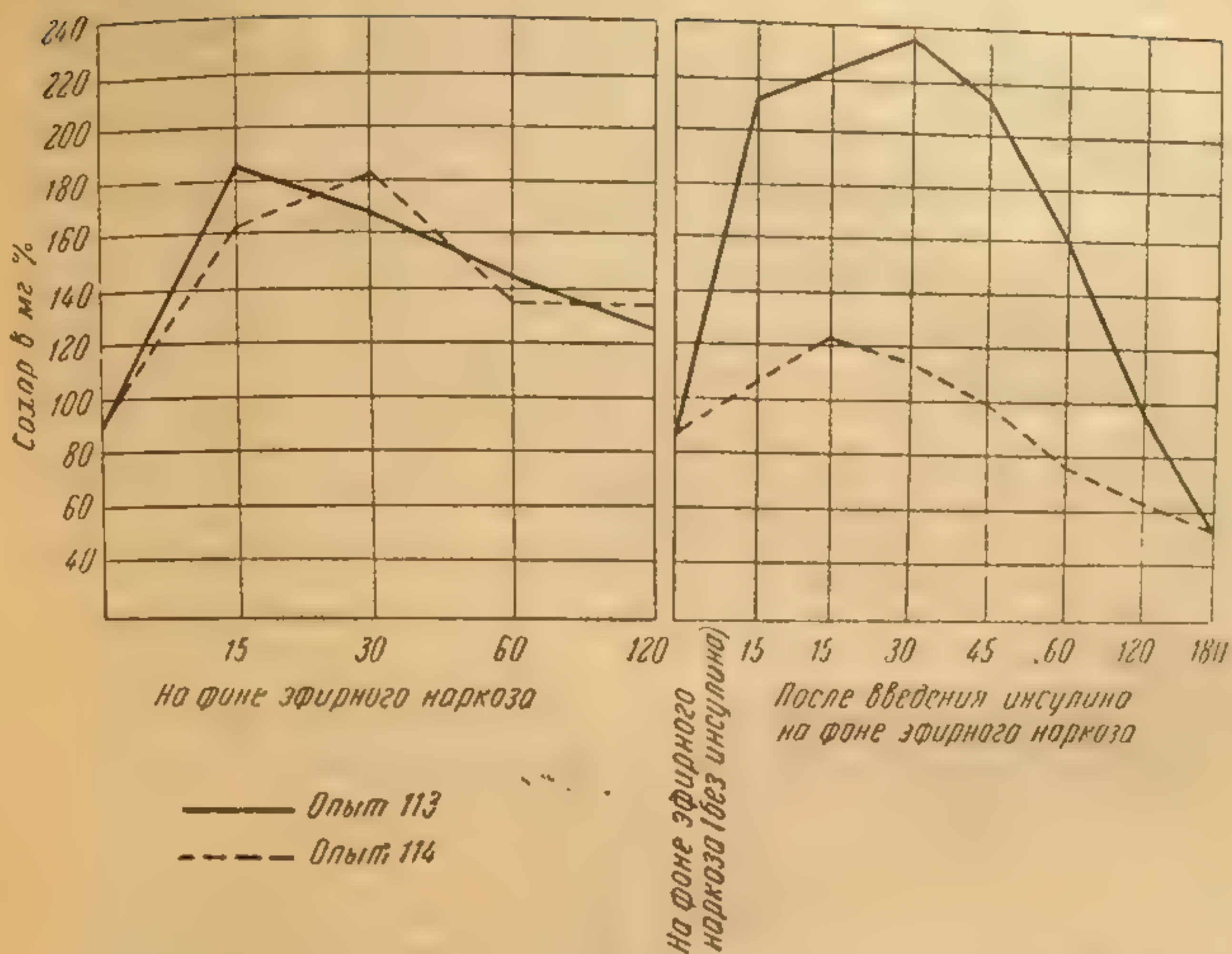


Рис. 9. Содержание глюкозы в крови в условиях эфирного наркоза у одного и того же животного до и после подкожного введения инсулина.

сахара в крови под влиянием инсулина начал снижаться и к 2 часам с момента прекращения наркоза достиг 77 мг%, а через 3 часа — 52 мг%, в то время как через 15 минут после наркоза концентрация сахара была очень высокой — 213 мг% (табл. 8). Несмотря на резкое снижение уровня сахара к концу опыта, у собаки никаких нервных проявлений не отмечалось. Аналогичные результаты были получены и в других опытах.

В опытах по изучению влияния морфинно-эфирного наркоза на содержание глюкозы в крови и развитие нервных проявлений у предварительно инсулинизированных животных получены следующие результаты (табл. 9). На фоне гиперинсулинизма дача эфира сопровождается купированием наступившей инсулиновой гипогликемии и дальнейшим повышением уровня сахара в крови. Так, например, в опыте № 116 (табл. 9) через 60 минут после введения инсулина глюкозы в крови было 105 мг%, а через 60 минут после наркоза концентрация сахара достигла 179 мг%; через час после прекращения наркоза уровень сахара начал снижаться

и достиг 116 мг%. Более показательны данные опыта 124 (табл. 9). В этом опыте после впрыскивания 24 единиц инсулина уровень сахара с 96 мг% снизился до 68 мг%, а на фоне наркоза через 60 минут повысился до 138 мг%. После окончания наркоза через 60 минут уровень сахара значительно снизился и равнялся 118 мг%. Таким образом, в этой группе опытов мы также наблюдали снижение уровня сахара в крови под влиянием инсулина у наркотизированных животных только после прекращения наркоза и отсутствие каких-либо нервных проявлений.

На основании данных, полученных в этой группе опытов, следует признать установленными следующие факты:

а) при морфинно-эфирном наркозе гипогликемия после введения инсулина не наблюдается; понижение уровня сахара наступает лишь после прекращения наркоза;

б) на фоне развившейся инсулиновой гипогликемии морфинно-эфирный наркоз полностью купирует дальнейшее развитие инсулинового эффекта и переводит углеводный обмен в противоположную сторону: вместо гипогликемии наступает гипергликемия; возможно, что морфинно-эфирный наркоз не столько угнетает или парализует действие инсулина, сколько противодействует развитию гипогликемии путем энергичной мобилизации гликогена.

2. При подкожном введении инсулина в условиях гексеналового наркоза наблюдается отчетливо выраженная гипогликемия. Как видно из прилагаемой табл. 7, во всех опытах на фоне гексеналового наркоза имеет место значительное понижение уровня сахара. Например, в опыте № 136 исходная величина концентрации сахара равнялась 87 мг%, через 15 минут после введения гексенала уровень глюкозы повысился до 98 мг%. Однако через 45 минут с момента начала наркоза и через 30 минут после инъекции инсулина на фоне гексеналового наркоза концентрация сахара уменьшилась до 87 мг%, а через 120 минут после введения инсулина снизилась до 60 мг%. При этом никаких нервных проявлений у подопытного животного не отмечалось. В опытах № 137 и 138 уровень сахара после подкожного введения инсулина на фоне гексеналового наркоза сни-

зился соответственно до 58 и 64 мг%, но и у этих животных нервного синдрома не удалось отметить.

3. При подкожном введении инсулина на фоне хлоралгидратного наркоза имеет место значительное понижение уровня сахара в крови. Результаты некоторых опытов отражены в табл. 8. Как видно из данных опыта № 171 (табл. 8), при хлоралгидратном наркозе у животного наступила гипергликемия: до введения хлоралгидрата концентрация сахара в крови равнялась 117 мг%, а через 120 минут после наркоза уровень сахара достиг 134 мг%, т. е. повысился на 17 мг%. На этой же собаке через 20 дней после хлоралгидратного наркоза повторно вызывался этот вид наркоза и на фоне этого наркоза вприскивалось подкожно 24 единицы инсулина, т. е. 2 единицы на 1 кг веса животного. По сравнению с исходной величиной уровень сахара через 30 минут после дачи хлоралгидрата изменился незначительно. Однако после инъекции инсулина через 15 минут уровень глюкозы начал снижаться и через 120 минут с момента введения инсулина достиг 69 мг%; в опыте № 169 (табл. 8) к этому времени уровень сахара снизился даже до 45 мг%. Несмотря на резко выраженную гипогликемию у многих животных, нам не удалось ни в одном случае отметить появление нервных расстройств после введения инсулина на фоне хлоралгидратного наркоза (рис. 10).

4. Введение инсулина под кожу на фоне люминалового наркоза сопровождается гипогликемией. Если выключение высших регуляторных центров действием эфира, гексенала и хлоралгидрата не сопровождается судорожными явлениями, то при люминаловом наркозе во многих опытах имела место картина достаточно выраженного инсулинового нервного синдрома. Результаты этих исследований приводятся в табл. 10. Например, в опыте № 173 (табл. 10) исходный уровень глюкозы в крови равнялся 91 мг%, а после дачи животному люминала количество сахара даже несколько уменьшилось — через 60 минут достигло 88 мг%, но через 24 часа с момента наркоза уровень сахара повысился до исходной цифры — 97 мг%. На этой стадии наркоза, а в этом случае наркоз продолжался чрезвычайно долго — свыше 24 часов, было введено 6 единиц инсулина под кожу. Концентрация сахара через 30 минут после

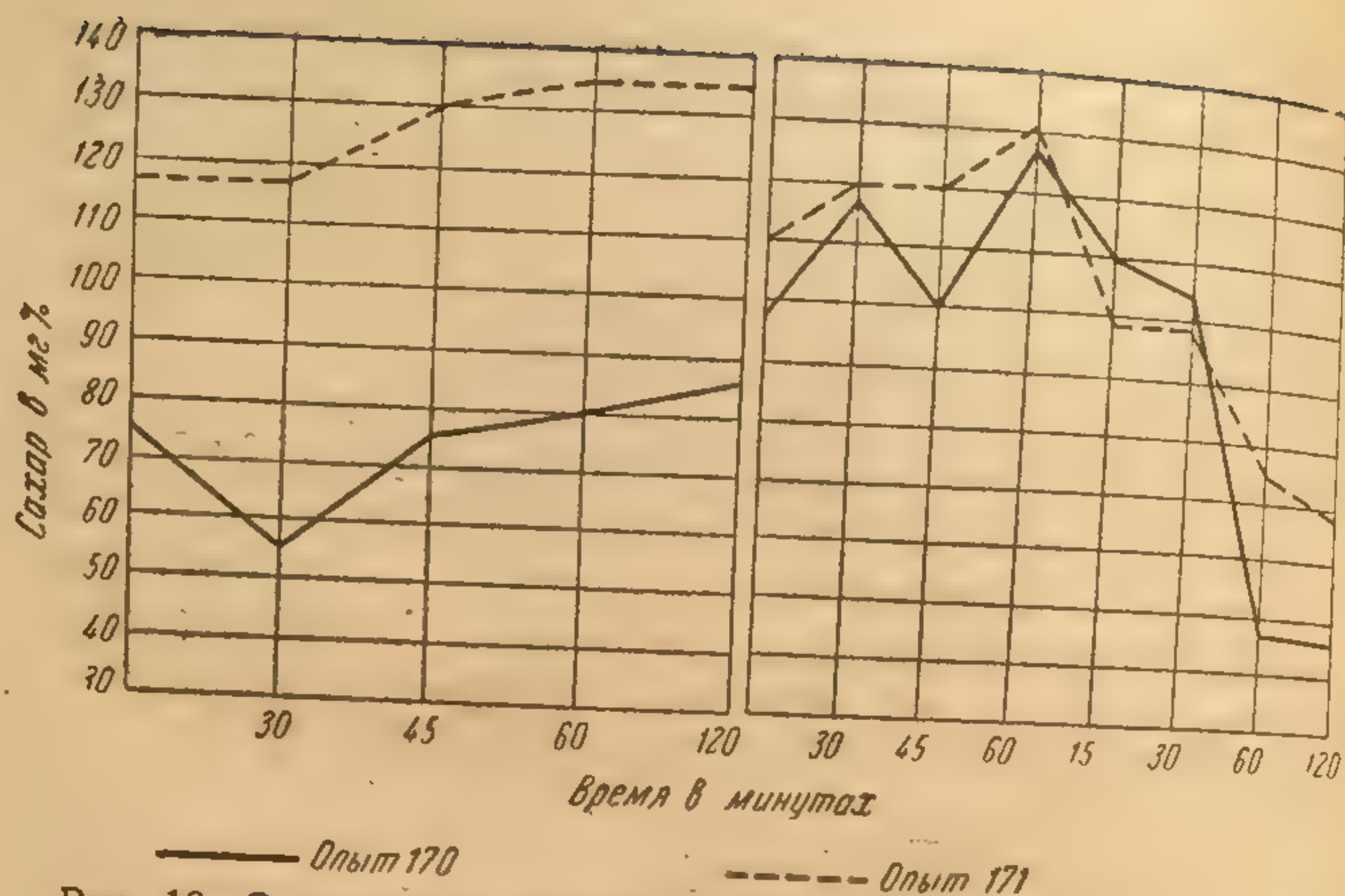


Рис. 10. Содержание глюкозы в крови в условиях хлоралгидратного наркоза у одного и того же животного до и после подкожного введения инсулина.

инсулинизации равнялась 50 мг%, а через 2 часа снизилась до 40 мг%. При этом уровне глюкозы в крови у животного наблюдались подергивания мышц шеи и конечностей, продолжавшиеся приблизительно 10 минут. В дальнейшем эти судорожные явления прекратились и собака осталась жива.

Приведенные в этой главе экспериментальные данные о действии инсулина в условиях медикаментозного выключения высших регуляторных центров дают основание для ряда предположений.

Во-первых, выводы И. И. Федорова о том, что в наркозе инсулин не действует, и противоположные выводы Н. Н. Яковлева, что в наркозе инсулин действует, по видимому, являются в одинаковой мере ошибочными.

Наши опыты показывают, что различные наркотики по-разному влияют на инсулиновый эффект: одни купируют действие инсулина, другие, напротив, не оказывают существенного влияния. При наркозе, вызванном одними веществами, уровень сахара не снижается, напротив, при наркозе другими веществами концентрация сахара крови повышается. На наш взгляд, И. И. Федоров и Н. Н. Яковлев, занимающие противоположные позиции в этом вопросе, допустили одну и ту же ошибку. Эта ошибка заключается в том, что они, определяя

наркотическое состояние, не учитывали специфических особенностей наркотика, его побочного действия, а также преимущественного («избирательного») влияния различных наркотиков на тот или иной отдел центральной нервной системы.

Во-вторых, можно считать доказанным, что разлитое наркотическое торможение высших отделов центральной нервной системы не изменяет заметным образом влияния инсулина на концентрацию сахара в крови. Так, например, при введении сравнительно высокой дозы хлоралгидрата — препарата, который в первую очередь действует на кору, не препятствует гипогликемическому действию инсулина.

Это видно из материалов, представленных в табл. 7 и 8. Нами были произведены опыты на собаках по изучению влияния инсулина на содержание сахара в крови в условиях хлоралгидратного наркоза. Результаты опытов оказались вполне однотипными: во всех изученных случаях было обнаружено отчетливое снижение уровня глюкозы.

Если принять во внимание, что хлоралгидратный наркоз (табл. 7) всегда сопровождается небольшой гипергликемией, то отсюда следует, что инсулин в условиях наркоза, вызванного хлоралгидратом, не только вызывает гипогликемический эффект, но, по существу, этот эффект оказывается даже несколько большим, чем у нормальных животных (без наркоза).

В этой серии опытов мы опять столкнулись с тем феноменом, который наблюдали на собаках до и после удаления больших полушарий головного мозга. Медикаментозное выключение коры, так же как и удаление ее оперативным путем, не препятствует развитию инсулиновой гипогликемии. Хотя и нет критерия для точного количественного сопоставления результата действия инсулина до и во время наркоза, однако создается впечатление, что после медикаментозного (а также после хирургического) выключения кортикальных центров инсулиновый гипогликемический эффект оказывается большим, чем в контрольных опытах.

По-видимому, в нормальных условиях кора сдерживает нарастающую гипогликемию. По этой причине после удаления коры или медикаментозного подавления ее деятельности возрастают гипогликемические сдвиги.

Этот факт наглядно иллюстрирует роль коры головного мозга в развитии патологической инсулиновой гипогликемии. Можно предположить, что в этих случаях кора головного мозга выступает не столько в роли органа, способствующего развитию гипогликемии, сколько в роли органа, деятельность которого направлена на нормализацию нарушенного углеводного обмена.

В третьих, следует отметить еще одну особенность в развитии инсулинового синдрома в условиях хлоралгидратного наркоза: во всех опытах этой серии ни в одном случае не были обнаружены сколько-нибудь заметные нервные расстройства в форме характерных инсулиновых судорог.

Этот результат не явился неожиданным, так как аналогичное явление мы наблюдали и после удаления полушарий головного мозга. Очевидно, для возникновения инсулиновых судорог необходимо наличие функционирующей коры.

В связи с этим наблюдением, которое в двух различных вариантах опытов выступает отчетливо и вполне однотипно, возникает мысль о том, что кора головного мозга наиболее энергично реагирует на введение инсулина.

В этом случае, как и в предыдущем, мы склонны рассматривать инсулиновые судороги как результат компенсаторной реакции коры мозга, направленной к восстановлению катастрофически нарушенного углеводного обмена. Такая точка зрения вряд ли является обосновательной, если учесть, что судороги (любого происхождения) как следствие резкой мобилизации гликогена всегда сопровождаются либо кратковременным, либо продолжительным возрастанием концентрации сахара в крови.

В-четвертых, среди наркотиков, применявшихся в наших исследованиях, несколько обособленное место занимает люминал. Последний представляет интерес по той причине, что преимущественно действует на центры стволовой части мозга. Наркотическое угнетение кортикальной функции, по-видимому, наступает только под влиянием больших доз люминала, способных вызвать глубокий и продолжительный сон.

Как показывают наши опыты, действие инсулина проявляется полностью в условиях люминалового нар-

коза (табл. 10). После впрыскивания инсулина наступает не только выраженная гипогликемия, но и возникает весь комплекс инсулиновых нервных расстройств. Очевидно, наркотическое подавление деятельности центров стволовой части мозга, если только при этом в достаточной мере сохраняется функциональная способность коры, не препятствует полному проявлению нервного инсулинового синдрома.

В-пятых, из числа наркотиков, применявшихся в наших исследованиях, только эфир полностью подавляет действие инсулина. На фоне же гексеналового (табл. 7 и 8), люминалового (табл. 10) или хлоралгидратного (табл. 7 и 8) наркоза инсулин вызывает более или менее выраженную гипогликемию. При эфирном наркозе ни в одном нашем опыте снижения уровня сахара не наблюдалось. Напротив, во всех опытах имела место даже значительная гипергликемия (табл. 7 и 8).

Вместе с тем выяснилось, что отрицательный результат действия инсулина наблюдается только на фоне глубокого эфирного наркоза. При умеренном эфирном наркозе после введения инсулина обнаруживается более или менее отчетливая тенденция в сторону гипогликемии.

Таким образом, в результате наших исследований, выполненных в двух вариантах, удастся вскрыть причину разногласий (В. С. Галкин, И. И. Федоров, Н. Н. Яковлев и др.), имеющих у ряда авторов по вопросу о влиянии эфирного наркоза на инсулиновый эффект. Оказалось, что результаты опытов как И. И. Федорова, так и Н. Н. Яковлева вполне достоверны, причина же различных результатов, нам кажется, заключается лишь в том, что авторы производили опыты в условиях, далеко не идентичных: Н. Н. Яковлев вводил инсулин на фоне умеренного эфирного наркоза, а И. И. Федоров и А. Т. Сокольская — на фоне глубокого эфирного наркоза.

Дальнейшее выяснение механизма влияния наркоза на инсулиновый эффект показывает, что отсутствие гипогликемии при глубоком эфирном наркозе отнюдь не объясняется тем, что в этих условиях функционально исключены те центры, на которые инсулин действует и при посредстве которых, как это утверждает В. С. Галкин, этот гормон «осуществляет свое действие».

Результаты наших опытов дают возможность выдвинуть следующее объяснение негативному действию инсулина в условиях глубокого эфирного наркоза. Наркотическое угнетение высших регуляторных центров не препятствует развитию гипогликемического эффекта. Эта точка зрения опирается на материалы наших опытов, выполненных в различных вариантах. Хорошим тому доказательством является развитие инсулиновой гипогликемии у животных после удаления больших полушарий головного мозга или при глубоком гексеналовом наркозе.

Отсутствие гипогликемического эффекта при введении инсулина на фоне глубокого эфирного наркоза, по нашему мнению, объясняется тем, что в этих условиях одновременно включаются два фактора, диаметрально противоположно влияющих на уровень сахара в крови: инсулин стимулирует развитие гипогликемии, а эфир (и некоторые другие наркотики) — развитие гипергликемии.

В зависимости от преобладания одного из этих факторов концентрация сахара в крови может либо понижаться, либо возрастать.

Гипергликемия, возникающая под влиянием наркотиков, хорошо известна и описана многими авторами. В частности, в наших контрольных исследованиях мы наблюдали ее всегда после введения хлоралгидрата, гексенала, эфира (см. табл. 6—10). Однако степень развития гипергликемии и ее устойчивость в значительной мере определяются специфическими особенностями применяемого наркотика и его дозировкой. В наших опытах наименьший гипергликемический эффект наблюдался при хлоралгидратном наркозе, несколько больший — при гексеналовом и весьма значительный — при глубоком эфирном наркозе. Как это видно из материалов, приведенных в табл. 6 и 8, под влиянием эфира концентрация сахара в крови возрастает на 100% и более.

Значительную ясность в рассматриваемый вопрос вносит серия опытов, в которых эфирный наркоз создавался на фоне уже развившейся инсулиновой гипогликемии (табл. 9). Как видно из табл. 9, в результате погружения животного в состояние глубокого наркоза не только полностью купируется гипогликемия, но на

смену ей очень быстро приходит гипергликемия, вскоре достигающая большой высоты.

Вряд ли следует эти весьма показательные сдвиги в регуляции углеводного обмена объяснять тем, что наркоз в данном случае почему-то избирательно исключает «нервные» механизмы (В. С. Галкин), через посредство которых действует инсулин, оставляя в то же время в активном состоянии только те нервные механизмы, при участии которых действует гипергликемический фактор (т. е., по-видимому, адреналин).

Сопоставляя и объединяя результаты опытов, приведенных в этой главе, следует признать, что после медикаментозного выключения полушарий головного мозга инсулиновая гипогликемия проявляется в полной мере.

Отсутствие инсулинового эффекта во время глубокого эфирного наркоза является следствием того, что возникающая под влиянием эфира резко выраженная гипергликемия перекрывает, тормозит гипогликемическое влияние инсулина.

III. Возникновение инсулинового гипогликемического синдрома после удаления коры обоих полушарий головного мозга у собак и кроликов

Как было указано в предыдущей главе, в ряде работ встречается немалое число исследований, посвященных выяснению роли центральной нервной системы в возникновении и развитии нервного симптомокомплекса при инсулиновой гипогликемии. К ним следует отнести работы М. П. Андреевой, Н. С. Веллер и П. М. Чарной, В. С. Галкина, С. Г. Генес, И. И. Федорова, Н. Н. Яковлева и др. с выключением активной деятельности высших регуляторных центров наркотиками; непосредственным подведением инсулина к нервным центрам (О. Н. Алеутская, А. Д. Бериштейн, О. Н. Алеутская и С. В. Захаров, З. Н. Казимирова, И. И. Федоров, Н. Н. Яковлев и др.); работы Г. Т. Адунц, В. Б. Егян и А. С. Оганесян, Л. Я. Балонова, С. М. Лейтес и Г. Т. Павлова, А. А. Игнатова, И. Я. Малевой, С. П. Поздняковой, Ю. А. Поворинского, В. А. Савченко, Н. С. Сединой, Т. В. Строкиной, А. И. Серовой, Н. П. Стаценко; Г. А. Фещенко и П. М. Беляева и др.

с получением условнорефлекторной инсулиновой гипогликемии; удалением отдельных участков мозга, обезглавливанием животных, перерезкой спинного мозга [С. Г. Генес, В. П. Комиссаренко, И. И. Федоров, Габбе (E. Gabbe), Клейтман и Магнус, Олмстед и Логан и др.]. Однако нам не встретились в литературе экспериментальные работы, посвященные выяснению характера нервных проявлений при гиперинсулинизме в условиях хронических опытов у животных с удаленной корой обоих полушарий головного мозга.

Само собой понятно, что результаты, полученные в опытах с применением методики оперативного удаления коры, не могут быть сравнимы с результатами экспериментов, проведенных на нормальных животных. Тем не менее они с успехом могут быть использованы для объяснения степени участия коры в возникновении и развитии нервного синдрома при инсулинизации.

Учитывая ведущую роль высшего отдела нервной системы — коры больших полушарий головного мозга, которая «... является все в большей и большей степени распорядителем и распределителем всей деятельности организма» (И. П. Павлов); мы стремились, используя метод удаления мозговой коры у животных оперативным путем, выяснить характер гликемической кривой и общую реакцию организма при гиперинсулинизме.

Из литературных данных известно, что в работах по выяснению роли центральной нервной системы в развитии нервного синдрома при инсулинизации, проведенных в условиях острых опытов, применением методики удаления отдельных участков мозга, а также перерезки спинного мозга был установлен ряд фактов. У холоднокровных (лягушка) после перерезки, а также разрушения спинного мозга гиперинсулинизация не вызывает судорожного эффекта, а у млекопитающих при этих условиях возникают судороги только в тех группах мышц, которые сохранили связь с центральной нервной системой. В ряде работ сообщается также и о том, что удаление зрительных бугров, передней части среднего мозга, лабиринта и мозжечка не препятствует возникновению инсулиновой гипогликемии и не предохраняет от развития нервного синдрома. Габбе, Клейтман и Магнус, Олмстед и Тейлор (A. C. Taylor) и др.

утверждаю
исходит
зультаты
рые прив
саренко, В
ров. В свя
собой зад
опытов из
вотных с
мозга.

Метод
вотными с
лись опер
головного
так и соба
ционе и ко
с удален
в полость
корм скар

Подкож
до 6 един
24-часово
(по Хагед
ки: через
после вве
у кролико
ных насе
производ
ского ор
а в неко
парат.

Для
сахара к
что и пр
концентр
Эксти
мозга у
Г. П. Зе
проф. С.
общим э

утверждают, что у децеребрированных животных происходит демонстративное развитие гипогликемии. Результаты этих опытов противоречат наблюдениям, которые приводятся в работах В. С. Галкина, В. П. Комиссаренко, В. А. Савченко, И. И. Федорова и других авторов. В связи с этими работами мы поставили перед собой задачу более подробно в условиях хронических опытов изучить развитие инсулинового синдрома у животных с удаленной корой обоих полушарий головного мозга.

Методика исследований¹. Подопытными животными служили собаки и кролики, которые подвергались оперативному удалению коры обоих полушарий головного мозга. До и после операции как кролики, так и собаки находились на определенном пищевом рационе и кормились в течение суток два раза. Собакам с удаленной корой головного мозга пища вводилась в полость желудка через басовскую фистулу. Кроликам корм скармливался насильственно через рот.

Подкожные инъекции инсулина в количестве от 0,5 до 6 единиц на 1 кг веса производились натошак, после 24-часового голодания. Концентрация сахара в крови (по Хагедорн-Иенсену) определялась в различные сроки: через 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240 и 300 минут после введения инсулина. Кровь для анализа бралась у кроликов из ушной вены, а у собак — из уха путем кожных насечек. В большинстве опытов применялся инсулин производства завода эндокринных препаратов Московского ордена Ленина мясокомбината имени Микояна, а в некоторых опытах употреблялся импортный препарат.

Для выяснения «нормальных» колебаний уровня сахара крови у бескорковых животных в те же сроки, что и при инсулинизации, производилось определение концентрации глюкозы в крови без введения инсулина.

Экстирпация коры больших полушарий головного мозга у собак и кроликов производилась по методу Г. П. Зеленого одним из его ближайших сотрудников проф. С. С. Полтыревым. Операция производилась под общим эфирным наркозом при соблюдении всех правил

¹ Эти исследования проведены нами в Иванове в лаборатории, руководимой С. С. Полтыревым.

асептики. До наркоза собакам подкожно впрыскивался, в зависимости от веса животного, 1% раствор солянокислого морфина в количестве от 2 до 4 мл.

Поведение наших подопытных животных с удалением полушариями головного мозга напоминало поведение, описанное ранее другими исследователями [Э. А. Асратян, Б. И. Баяндуров, Н. Ю. Беленков, Г. П. Зеленый, Б. Н. Клосовский, И. И. Павлов, М. А. Панкратов, С. С. Полтырев, Н. Ф. Попов, М. И. Рафики, И. С. Розенталь, С. А. Саркисов, А. А. Хачатурян и А. С. Чернышев, Д. С. Фурсиков, Д. С. Фурсиков и М. Н. Юрман, Н. Т. Шутова, Я. Л. Эголинский, Гирнд и Лемпке (O. Girndt и H. Lampke), Гольц (F. Holtz), Лаугтон (N. B. Laughton), Метлер, Метлер и Каллер (F. A. Mettler, C. C. Mettler and E. Culler) и др.].

Следует отметить, что у наших подопытных собак, по-видимому, имело место вскрытие свода и незначительное повреждение полосатого тела. Подтверждением этого предположения являются ясно выраженные «манежные движения» у животных после декорткилизации.

О полноте удаления коры больших полушарий судили не только по характеру поведения собак после этой операции, но и с помощью анатомического исследования мозга забитых подопытных животных по окончании экспериментов. При осмотре мозга оперированных животных (после умерщвления) в отдельных случаях были обнаружены остатки (обрывки) небольших участков коры. Экстирпировать же всю кору без остатков, видимо, практически невозможно. Однако трудно себе представить, как справедливо замечает Г. П. Зеленый, чтобы оставшиеся участки коры могли функционировать. Подтверждением достаточно полного удаления коры головного мозга у наших подопытных собак служило то, что натуральные условные рефлексy (пищевые) у них не обнаруживались, а образование новых рефлекторных связей было невозможно, несмотря на наши попытки.

На отсутствие у «бесполушарных» животных натуральных условных рефлексy (пищевых) указывает в своих работах ряд авторов — Б. И. Баяндуров, А. Ф. Валиахметов, Г. П. Зеленый, А. Г. Иванов-Смоленский, Н. Ф. Попов, С. С. Полтырев и др.

Патогистологические исследования уцелевших участков коры и остатков мозга после удаления коры полушарий головного мозга у животных (Н. Ф. Попов, Д. Третьяков, А. С. Чернышев и др.) также могут служить подтверждением того, что при их наличии невозможно образование натуральных условных (пищевых) рефлексов.

Опыты по гиперинсулинизации на декортикализированных собаках ставились после того, как общее состояние животных улучшалось: температура, пульс и другие показатели становились нормальными.

Одним из важных показателей общего состояния животных после удаления коры головного мозга служил вес тела (в динамике).

Удаление коры полушарий головного мозга у кроликов производилось также описанным выше методом под эфирным наркозом. У этих животных, в отдельных случаях, кора обоих полушарий удалялась одномоментно. Результаты этой серии опытов приводятся в табл. 11, 12 и 13.

Для характеристики поведения животных после удаления коры больших полушарий головного мозга, а также для иллюстрации инсулинового эффекта приводим краткие записи из протоколов опытов.

Выдержки из протоколов опытов на собаке Тузик
(приложение к табл. 11, опыт № 2)

Тузик — хорошо упитанная и ласковая собака. Дворняжка. Вес 9,5 кг. Возраст около 2 лет.

18/X 1949 г. Под эфирно-морфинным наркозом удалена кора левого полушария. После пробуждения от наркоза собака беспокоилась (металась и била лапами об пол). Успокоилась через 3 часа.

19/X. Собака ходит, особых беспокойств не проявляет. Самостоятельно ест и пьет.

20/X. Ходит по комнате нормально, ест и пьет самостоятельно.

21/X. «Приветлива», на зов подходит. Нормально ест и пьет.

В течение 22/X—27/X существенных изменений в поведении собаки не наблюдалось. Движения были нормальными, ела и пила довольно много.

28/X. Удалены швы. Поведение собаки по-прежнему не отличается от поведения в предыдущие дни.

11/I 1950 г. Произведена операция по наложению желудочной фистулы. Послеоперационный период протекал нормально. Рана зажила хорошо, нагноений не было.

11/II 1950 г. Под эфирно-морфинным наркозом удалена кора правого полушария. Операция протекала нормально. После пробуж-

Влияние инсулина на содержание глюкозы у бесполо

№ опыта	Вес животного в кг	Дата исследования до инсулинизации	«Нормальные» колебания уровня глюкозы в крови после удаления коры обоих полушарий головного мозга в мг% (до инсулинизации) в течение												
			9 час. 00 мин.	9 час. 15 мин.	9 час. 30 мин.	9 час. 45 мин.	10 час. 00 мин.	10 час. 30 мин.	11 час. 00 мин.	11 час. 30 мин.	12 час. 00 мин.	12 час. 30 мин.	13 час. 00 мин.	13 час. 30 мин.	14 час. 00 мин.
2	9,5	21/II 1950 г.	—	—	101	—	103	96	—	96	—	—	—	—	—
		24/II	—	—	92	—	95	97	—	95	—	93	—	—	—
3	8,5	21/VI 1951 г.	97	93	94	97	97	101	98	96	96	98	84	98	—
		22/VI	99	97	104	101	100	98	96	96	99	101	96	—	—
		23/VI	93	95	89	89	90	98	94	86	99	87	88	97	—
		26/VI	94	94	90	95	92	92	88	94	89	92	94	90	—
		16 VII	101	101	103	99	102	100	105	99	98	103	107	102	—

- 1 У собаки наступила резкая вялость, наблюдалось легкое
2 Наблюдались судорожные явления, продолжавшиеся в течение 10 минут.
3 Через 1 1/2 часа после введения инсулина у собаки были

Таблица 11
шарных собак Тузика (опыт № 2) и Чернявки (опыт № 3)

Дата исследования после инсулинизации	Общее количество введенного инсулина в единицах до введения инсулина	Содержание глюкозы в крови в мг %												
		после введения инсулина через:												
		15 мин.	30 мин.	45 мин.	60 мин.	75 мин.	90 мин.	105 мин.	120 мин.	180 мин.	240 мин.	300 мин.	360 мин.	
28 II 1950 г.	5	105	98	89	—	81	—	—	—	70	—	—	—	—
7 III	10	102	100	89	73	64	53	—	—	69	85	85	96	—
14, III	20	86	86	83	67	53	33 ¹	—	—	44 ²	49	49	76	—
24, VI 1951 г.	4,0	97	88	72	65	65	65	61	61	75	83	83	—	—
25/VI	4,0	88	77	52	52	50	—	50	—	70	79	81	81	80
27/VI	8,5	87	75	60	53	48	48	46 ³	62	60	76	76	87	98
29, VI	8,5	94	76	68	60	52	46	40	47	54	67	78	83	89
17/VII	13,0	91	65	56	56	56	51	45	50	55	60	72	85	—
18, VII	17,0	88	62	53	48	39	38	36	32	30	50	35	40	48
23, VII	50,0	90	68	58	54	49	45	45	40	42	38	35	39	—

подергивание мышц челюсти и щек.
в течение 10 минут.
заметны легкие подергивания задних конечностей.

Влияние инсулина на содержание глюкозы у бесполо

№ опыта	Вес животного в кг	Дата исследования до инсулинизации	«Нормальные» колебания уровня глюкозы в крови после удаления коры обоих полушарий головного мозга в мг% (до инсулинизации) в течение 6 часов												
			9 час. 00 мин.	9 час. 15 мин.	9 час. 30 мин.	9 час. 45 мин.	10 час. 00 мин.	10 час. 30 мин.	11 час. 00 мин.	11 час. 30 мин.	12 час. 00 мин.	13 час. 00 мин.	14 час. 00 мин.	15 час. 00 мин.	
2	9,5	21/II 1950 г.	—	—	101	—	103	96	—	96		98			
		24/II	—	—	92	—	95	97	—	95	—	93			
3	8,5	21/VI 1951 г.	97	93	94	97	97	101	98	96	96	98	84	98	
		22/VI	99	97	104	101	100	98	96	96	99	101	96	—	
		23/VI	93	95	89	89	90	98	94	86	99	87	88	97	
		26/VI	94	94	90	95	92	92	88	94	89	92	94	90	
		16/VII	101	101	103	99	102	100	105	99	98	103	107	102	

- 1 У собаки наступила резкая вялость, наблюдалось легкое
- 2 Наблюдались судорожные явления, продолжавшиеся в тече
- 3 Через 1½ часа после введения инсулина у собаки были

Шарова С. П. Т. 1

Дата исследования после введения инсулина

Среднее количество введенного инсулина в единицах

28 II 1950 г.

5

7 III

10

14 III

20

24 VI 1951 г.

4,0

25 VI

4,0

27 VI

8,5

29 VI

8,5

17 VII

13,0

18 VII

17,0

23 VII

50,

подергивание мие 10 минут. заметны легкие

Таблица 11
шарных собак Тузика (опыт № 2) и Чернявки (опыт № 3)

Дата исследования после инсулинизации	Общее количество введенного инсулина в единицах	до введения инсулина	Содержание глюкозы в крови в мг %											
			после введения инсулина через:											
			15 мин.	30 мин.	45 мин.	60 мин.	75 мин.	90 мин.	105 мин.	120 мин.	180 мин.	240 мин.	300 мин.	360 мин.
28/II 1950 г.	5	105	98	89	—	81	—	—	—	70	—	—	—	—
7/III	10	102	100	89	73	64	53	—	—	69	85	85	96	—
14/III	20	86	86	83	67	53	33 ¹	—	—	44 ²	49	49	76	—
24/VI 1951 г.	4,0	97	88	72	65	65	65	61	61	75	83	83	—	—
25/VI	4,0	88	77	52	52	50	—	50	—	70	79	81	81	80
27/VI	8,5	87	75	60	53	48	48	46 ³	62	60	76	76	87	98
29/VI	8,5	94	76	68	60	52	46	40	47	54	67	78	83	89
17/VII	13,0	91	65	56	56	56	51	45	50	55	60	72	85	—
18/VII	17,0	88	62	53	48	39	38	36	32	30	50	35	40	48
23/VII	50,0	90	68	58	54	49	45	45	40	42	38	35	39	—

подергивание мышц челюсти и щек.
ние 10 минут.

заметны легкие подергивания задних конечностей.

Влияние инсулина на содержание глюкозы в крови у собак

№ опыта	Вес животного в кг	Кличка собаки и дата операции	Дата исследования (до инсулинизации)	„Нормальные“ колебания уровня после удаления коры обоих полушарий в мг% (до инсулинизации)								
				0 мин.	15 мин.	30 мин.	45 мин.	60 мин.	75 мин.	90 мин.	105 мин.	120 мин.
1	7,3	Усатая										
		20/X 1949 г. удалена кора правого полушария	25/XII 1949 г.	84	89	78	—	84	—	—	—	—
			27/XII	95	—	98	—	96	—	—	—	—
		16/XI 1949 г. наложена желудочная фистула	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
4	9,5	Рыжок										
		2/IV 1951 г. удалена кора правого полушария	16/VII 1951 г.	95	95	89	93	93	90	91	—	—
			17/VII	97	99	95	100	101	93	96	—	—
		4/V 1951 г. наложена желудочная фистула	20/VII	89	89	91	90	93	93	90	—	—
■	10,5	Овчарка										
		20/IV 1951 г. удалена кора правого полушария	11/VI 1951 г.	95	97	95	101	98	96	99	97	—
			13/VI	98	98	102	101	89	94	90	93	—
		9/V 1951 г. наложена желудочная фистула	15/VI	103	—	105	—	99	—	101	—	—
		2/VI 1951 г. удалена кора левого полушария										

¹ У животного появились легкие подергивания передних конечностей.

Таблица 12 после удаления коры обоих полушарий головного мозга

глюкозы в крови головного мозга промежутках 5 часов				Дата исследо- вания (после инсулини- зации)	Общее количество введенного инсули- на в единицах	до введения инсулина	Содержание глюкозы в крови в мг%												
120 мин.	180 мин.	140 мин.	300 мин.				после введения инсулина через:												
							15 мин.	30 мин.	45 мин.	60 мин.	75 мин.	90 мин.	105 мин.	120 мин.	130 мин.	240 мин.	300 мин.	360 мин.	
88	86	86	94	28/XII 1949 г. 5/I 1950 г. 10/I	4,0	88	88	83	80	75	75	69	73	70	79	79	—	—	
93	101	98	102		7,5	96	90	78	—	78	59	63	—	60	67	—	73	70	
—	—	—	—		15,0	103	86	80	80	69	58	50	50	48	48	61	60	67	
90	96	94	90	18/VII 1951 г. 19/VII	5,0	97	92	71	69	58	60	66	—	70	75	78	80	85	
102	102	97	99		5,0	103	101	89	80	73	68	67	—	68	79	83	89	93	
91	94	95	93																
—	—	—	—	21/VII 23/VII 25/VII 27/VII	9,5 15,0 40,0 60,0	95 103 98 94	80 81 72 65	73 74 58 51	70 60 58 48	62 58 54 39	50 50 50 —	40 50 43 34	— — — —	44 52 41 31	45 64 34 28	40 73 37 —	47 76 35 —	68 84 38 —	
98	101	93	95	12/VI 1959 г.	5,0	107	89	80	75	75	80	83	88	93	94	90	95	—	
98	94	96	93	14/VI	10,5	95	79	74	70	52	50	53	—	64	73	80	85	89	
102	102	108	101	16/VI	15,0	98	83	78	71	63	58	—	—	54	64	73	—	84	

Влияние инсулина на содержание глюкозы в крови у собак

№ опыта	Вес животного в кг	Кличка собаки и дата операции	Дата исследо- вания (до инсули- низации)	„Нормальные“ колебания уровня после удаления коры обоих полушарий в мг% (до инсулинизации) в времени—							
				0 мин.	15 мин.	30 мин.	45 мин.	60 мин.	75 мин.	90 мин.	105 мин.
1	7,3	Усатая									
		20/X 1949 г. уда- лена кора право- го полушария	25/XII 1949 г.	84	89	78	—	84	—	—	91
			27/XII	95	—	98	—	96	—	93	101
		16/XI 1949 г. на- ложена желудоч- ная фистула	—	—	—	—	—	—	—	—	—
4	9,5	Рыжок									
		2/IV 1951 г. уда- лена кора право- го полушария	16/VII 1951 г.	95	95	89	93	93	90	91	98
			17/VII	97	99	95	100	101	93	96	98
		4/V 1951 г. нало- жена желудочная фистула	20/VII	89	89	91	90	93	93	90	93
5	10,5	Овчарка									
		20/IV 1951 г. уда- лена кора право- го полушария	11/VI 1951 г.	95	97	95	101	98	96	99	97
			13/VI	98	98	102	101	89	94	90	93
		9/V 1951 г. нало- жена желудочная фистула	15/VI	103	—	105	—	99	—	101	—
		2/VI 1951 г. уда- лена кора левого полушария									

¹ У животного появились легкие подергивания передних конечностей.

Таблица 12
после удаления коры обоих полушарий головного мозга

глюкозы в крови головного мозга промежутках 5 часов				Дата исследо- вания (после инсулини- зации)	Общее количество введенного инсули- на в единицах	до введения инсулина	Содержание глюкозы в крови в мг%															
120 мин.	180 мин.	140 мин.	300 мин.				после введения инсулина через:															
							15 мин.	30 мин.	45 мин.	60 мин.	75 мин.	90 мин.	105 мин.	120 мин.	130 мин.	240 мин.	300 мин.	360 мин.				
88	86	86	94	28/XII 1949 г. 5/I 1950 г. 10/I	4,0 7,5 15,0	88 96 103																
93	101	98	102																			
—	—	—	—							88	83	80	75	75	69	73	70	79	79	—	—	
—	—	—	—				90	78	—	78	59	63	—	60	67	—	73	70				
—	—	—	—				86	80	80	69	58	50	50	48	48	61	60	67				
90	96	94	90	18/VII 1951 г. 19/VII	5,0 5,0	97 103																
102	102	97	99							92	71	69	58	60	66	—	70	75	78	80	85	
91	94	95	93							101	89	80	73	68	67	—	68	79	83	89	93	
—	—	—	—	21/VII 23/VII 25/VII 27/VII	9,5 15,0 40,0 60,0	95 103 98 94																
—	—	—	—							80	73	70	62	50	40	—	44	45	40	47	68	
—	—	—	—							81	74	60	58	50	50	—	52	64	73	76	84	
—	—	—	—							72	58	58	54	50	43	—	41	34	37	35	38	
—	—	—	—				65	51	48	39	—	34	—	31	28	—	—	—				
98	101	93	95	12/VI 1959 г.	5,0	107	89	80	75	75	80	83	88	93	94	90	95	—				
98	94	96	93	14/VI	10,5	95	79	74	70	52	50	53	—	64	73	80	85	89				
102	102	108	101	16/VI	15,0	98	83	78	71	63	58	—	—	54 ¹	64	73	—	84				

Влияние инсулина на содержание глюкозы в крови кроликов

№ опыта	Вес животного в кг	Дата и характер операции	Дата исследования (до инсулинизации)	„Нормальные“ колебания глюкозы в крови после удаления полушарий головного мозга (эпизоды)					
				9 час.	9 час. 15 мин.	9 час. 30 мин.	9 час. 45 мин.	10 час.	
7	2,0	24/XII 1949 г. Одновременно удалена кора обоих полушарий	—	—	—	—	—	—	
8	1,9	25/XII 1949 г. Одновременно удалена кора обоих полушарий	—	—	—	—	—	—	
9	1,7	29/XII 1949 г. Одновременно удалена кора обоих полушарий	31/XII 1949 г.	90	89	105	97	103	
6	2,0	2/I 1950 г. Одновременно удалена кора обоих полушарий	4/I 1950 г.	134	134	—	132	141	
10	2,0	4/I 1950 г. Одновременно удалена кора обоих полушарий	6/I 10/I	121 105	121 105	113 98	118 103	115 100	

Примечание. У всех подопытных животных после инсули-

Таблица 13

после удаления коры обоих полушарий головного мозга

после удаления коры обоих полушарий головного мозга				Содержание глюкозы в крови в мг%									
уровня глюко- коры обоих по- лушарий (до инсулин- изации) в мг%			Дата иссле- дования после инсулин- зации	Общее количество введенного инсулина в единицах	до введения инсулина	после введения инсулина через:							
11 час.	12 час.	13 час.				15 мин.	30 мин.	45 мин.	60 мин.	90 мин.	120 мин.	180 мин.	240 мин.
—	—	—	25/XII 1949 г.	3,0	113	115	112	98	90	84	89	80	85
—	—	—	26/XII	4,0	141	139	127	120	105	90	86	80	78
—	89	—	2/I 1950 г. 4/I	5,0 5,0	112 120	100 116	93 103	89 94	70 83	— 75	53 67	60 —	— 64
135	140	—	6/I 9,1	4,0 6,0	129 120	121 114	121 105	81 93	74 87	72 75	67 73	— —	— —
120 115	107 107	109 110	7/I 11/I	4,0 6,0	118 114	120 114	94 105	81 105	74 81	72 69	67 51	67 58	63 60

низации отметить нервные проявления не удалось.

Влияние инсулина на содержание глюкозы в крови кроликов

№ опыта	Вес животного в кг	Дата и характер операции	Дата исследования (до инсулинизации)	„Нормальные“ колебания глюкозы в крови после удаления полусфер головного мозга (глюкоза)				
				9 час.	9 час. 15 мин.	9 час. 30 мин.	9 час. 45 мин.	10 час.
7	2,0	24/XII 1949 г. Одновременно удалена кора обоих полушарий	—	—	—	—	—	—
8	1,9	25/XII 1949 г. Одновременно удалена кора обоих полушарий	—	—	—	—	—	—
9	1,7	29/XII 1949 г. Одновременно удалена кора обоих полушарий	31/XII 1949 г.	90	89	105	97	103
6	2,0	2/I 1950 г. Одновременно удалена кора обоих полушарий	4/I 1950 г.	134	134	—	132	141
10	2,0	4/I 1950 г. Одновременно удалена кора обоих полушарий	6/I 10/I	121 105	121 105	113 98	118 103	115 100

Примечание. У всех подопытных животных после инсули-

после удаления

уровня глюкозы в крови после удаления полусфер головного мозга (глюкоза) в мг%

11 час. 12 час. 13 час.

— — —

— — —

— 89 —

135 140 —

120 107 107

115 107 11

низации от

Таблица 13

после удаления коры обоих полушарий головного мозга

уровня глюко- коры обоих по- (до инсулини- в мг%			Дата иссле- дования после инсулини- зации	Общее количество введенного инсулина в единицах	Содержание глюкозы в крови в мг %										
					до введения инсулина	после введения инсулина через:									
						15 мин.	30 мин.	45 мин.	60 мин.	90 мин.	120 мин.	180 мин.	240 мин.		
11 час.	12 час.	13 час.													
—	—	—	25/XII 1949г.	3,0	113	115	112	98	90	84	89	80	85		
—	—	—	26/XII	4,0	141	139	127	120	105	90	86	80	78		
—	89	—	2/I 1950 г.	5,0	112	100	93	89	70	—	53	60	—		
			4/I	5,0	120	116	103	94	83	75	67	—	64		
135	140	—	6/I	4,0	129	121	121	81	74	72	67	—	—		
			9/I	6,0	120	114	105	93	87	75	73	—	—		
120	107	109	7/I	4,0	118	120	94	81	74	72	67	67	63		
115	107	110	11/I	6,0	114	114	105	105	81	69	51	58	60		

низации отметить нервные проявления не удалось.

дения от наркоза собака сильно беспокоилась, билась об пол. Через некоторое время стала совершать маневренные движения. При этом часто и довольно сильно ударялась о стену. Чтобы успокоить собаку, через желудочный зонд введено 0,2 г люминала. Приблизительно через час после дачи люминала собака успокоилась и спала около 4 часов. После пробуждения проявляет меньшее беспокойство, круговые движения сохранились, часто наталкивается на препятствия, не ест и не пьет.

12/II. Собака более спокойна. Большую часть времени лежит. Однако время от времени поднимается и совершает по-прежнему круговые движения. При введении мяса в рот — ест: за 6 часов скормлено около 400 г вареного мяса, через фистулу в желудок залито 100—150 мл воды.

13/II. Поведение животного такое же, как и в предыдущий день. На месте разреза, на голове, заметна небольшая отечность.

14/II. Собака стала более спокойной, по преимуществу лежит и спит, круговые движения совершает значительно реже. Из раны выделяется кровянистая жидкость. Ректальная температура 39°.

15/II. Движения совершает только временами. Большую часть времени лежит. Выделение из раны продолжается. Рана обработана стрептоцидом.

16/II и 17/II. Состояние собаки без заметных изменений.

18/II. Собака ходит уверенно. Круговые движения почти не совершает.

В середине дня внезапно появились судороги, продолжавшиеся в течение 3—4 минут. Сняты швы, проведена обработка раны.

В последующие дни движения собаки стали более уверенными. За послеоперационный период собака прибавила в весе 1,5 кг.

Перед началом инсулинизации у собаки дважды, 21/II и 24/II 1950 г. определялось «нормальное» колебание уровня сахара в крови.

Как видно из табл. 11, у этой «бесполушарной» собаки уровень сахара в крови (до введения инсулина) находился в пределах того количества, которое наблюдается у обычных животных. Необходимо также отметить, что и колебание в течение трехчасового периода соответствует изменениям, которые имеют место в норме. Например, 21/II в 9 часов 30 минут утра у животного концентрация сахара в крови была 101 мг%, а через 3 часа уровень сахара равнялся 98 мг%. Аналогичные колебания обнаружались и 24/II. Таким образом, надо полагать, что удаление коры обоих полушарий головного мозга не оказывает влияния на уровень глюкозы в крови.

28/II. Собаке подкожно впрыснуто 5 единиц инсулина. После инъекции инсулина нервные симптомы гиперинсулинизма не наблюдались.

7/III. Повторно введено под кожу 10 единиц инсулина. Через 2 часа после инъекции появилась сонливость.

14/III. Третий раз произведено впрыскивание под кожу 20 единиц инсулина. В течение 1½ часов после введения инсулина нервные проявления гиперинсулинизма не наблюдались. Через 1½ часа наступила резкая вялость и сонливость, наблюдалось также легкое подергивание мышц челюсти и щек. Через 2 часа появились судороги, продолжавшиеся в течение 10 минут. Затем судорожные явления исчезли и животное постепенно пришло в исходное состояние.

Дальнейшая инсулинизация не проводилась. После окончания опытов собака была убита и с целью выяснения полноты удаления коры полушарий произведено анатомическое исследование мозга.

Осмотр мозга показал полное удаление коры обоих полушарий головного мозга.

Результаты опытов с инсулинизацией на этой «бесполушарной» собаке представлены в табл. 11.

Как видно из этой таблицы, введение животному инсулина — 0,5 единицы на 1 кг веса — вызывает некоторое снижение сахара в крови (опыт от 28/II 1950 г.). Определение сахара в этот день проводилось через 15, 30, 60 и 120 минут после инъекции инсулина. Никаких явлений гиперинсулинизма не отмечалось.

7/III 1950 г. повторно была проведена инсулинизация и было введено под кожу 10 единиц гормона. Через 2 часа после инсулинизации у собаки появилась сонливость. Падение уровня сахара крови через 1 час 30 минут достигло 53 мг%; через 5 часов после введения инсулина уровень сахара почти достиг исходной величины — до введения уровень сахара был 102 мг%, через 5 часов — 96 мг%.

14/III собаке было введено по 2 единицы на 1 кг веса, всего 20 единиц. В этом опыте заметное снижение концентрации сахара началось через 45 минут после введения инсулина. Через 1 час 30 минут у животного появилась вялость и сонливость, уровень сахара значительно понизился и достиг к этому времени 33 мг%; в момент этого максимального снижения сахара отмечалось легкое подергивание мышц челюсти и щек. Через 2 часа после инсулинизации уровень сахара несколько повысился, однако у животного судороги продолжались около 10 минут, и больше этих явлений не наблюдалось. Состояние животного улучшилось, вялость постепенно исчезла. Уровень сахара к концу опыта, который продолжался в течение 5 часов, не достиг исходной величины: в начале опыта количество сахара равнялось 86 мг%, а к концу опыта — 76 мг%.

Появление судорог в состоянии инсулиновой гипогликемии свидетельствует о том, что и декортикализированные животные могут реагировать на введение больших доз инсулина судорожной реакцией. Однако у нормальных животных судороги при таком уровне сахара часто продолжаются дольше, а иногда заканчиваются гибелью животного. В данном опыте судороги исчезли довольно быстро и больше не появлялись, хотя концентрация сахара находилась на довольно низком уровне. Интересным является тот факт, что при максимально низком уровне сахара судорог не было, а появлялись они тогда, когда уровень сахара стал повышаться.

**Выдержки из протоколов опытов
на «бесполушарной» собаке Чернявке
(приложение к табл. 11, опыт № 3)**

Собака Чернявка — самка, средней упитанности, вес 8,5 кг.

31/III 1951 г. Под эфирно-морфинным наркозом удалена кора правого полушария. Через 2 часа после операции собака проснулась и стала совершать маневренные движения. При этом часто ударялась о стены лабораторной комнаты. К вечеру успокоилась и пролежала до утра следующего дня.

1/IV. Собака лежит. Не ест и не пьет.

2/IV. Большей частью лежит: время от времени встает и в течение продолжительного времени ходит по комнате и опять ложится. Ест плохо. В области раны имеется небольшая припухлость.

3/IV. Особых изменений в поведении животного по сравнению с предыдущим не отмечается.

4/IV. Состояние собаки удовлетворительное. Меньше лежит. По сравнению с предыдущим днем ест лучше, пьет.

5/V. «Приветлива». На зов реагирует хорошо, ходит, лежит мало. Припухлость в области раны исчезла.

6/IV. Существенных изменений в поведении собаки не отмечается. Ест и пьет хорошо. Движения нормальные.

7/IV. Удалены швы.

В период с 8/IV до 4/V в поведении животного никаких изменений не наблюдалось. Движения были нормальны. Ела и пила хорошо.

4/V 1951 г. Под эфирно-морфинным наркозом произведена операция по наложению желудочной фистулы. Послеоперационный период протекал нормально.

С 5/V по 11/VI 1951 г. состояние собаки было вполне удовлетворительное.

12/VI. Под эфирно-морфинным наркозом удалена кора левого полушария.

Через 3 часа после операции собака стала проявлять сильное беспокойство: совершает беспорядочные движения, бьется об пол, ударяется о стенку комнаты. С целью предупреждения ушибов вприснуто под кожу 1 мл 1% раствора морфина. Через 40 минут после введения морфина успокоилась, лежит.

13/VI. Собака большей частью лежит. При движении по-прежнему ударяется о стену. Не ест.

14/VI. Никаких изменений в поведении животного не отмечается. Самостоятельно не ест. Однако при вкладывании в рот мяса — ест. Кормление проводится через желудочную фистулу.

15/VI. Собака по-прежнему лежит. Движения более спокойные. В области раны имеется небольшая припухлость. В течение последующей недели подкожно вводился пенициллин.

16/VI. Существенных изменений в поведении собаки не отмечается.

17/IV. То же.

С 18/VI по 23/VI никаких изменений в поведении собаки не наблюдалось. 20/VI сняты швы.

24/VI. Через 12 дней после удаления коры обоих полушарий собаке вприснуто под кожу 4 единицы инсулина.

После введения инсулина никаких нервных явлений не наблюдалось.

25/VI. Повторно введено подкожно 4 единицы инсулина. Через 2 часа после инъекции отмечалась небольшая вялость, сонливость в течение приблизительно одного часа. К концу 3-го часа с момента введения инсулина указанные явления исчезли.

27/VI. Введено под кожу 8,5 единицы инсулина, т. е. 1 единица на 1 кг веса животного. Через 30 минут после инъекции инсулина у собаки наступила некоторая вялость и сонливость. Через 1½ часа после введения инсулина заметны легкие подергивания задних конечностей.

29/VI. Повторное введение 8,5 единицы инсулина. Через 40 минут после инъекции наступила вялость, сонливость и собака легла. В течение 3 часов пролежала с вытянутыми конечностями. Судорожных явлений не было. К концу опыта встала.

17/VII. Подкожно введено 13 единиц инсулина. Через 30 минут после впрыскивания инсулина собака легла, конечности вытянуты. Дыхание замедленное. Судорожных явлений не было.

После инъекции инсулина собака пролежала в течение 12 часов совершенно неподвижно. Через 12 часов с момента впрыскивания инсулина через желудочную фистулу введено 100 мл 20% раствора глюкозы. Через 35 минут после введения глюкозы собака встала.

С 19/VII по 23/VII в поведении животного никаких изменений не было.

23/VII. Впрыснуто под кожу 50 единиц инсулина. В течение часа после введения нервные проявления гиперинсулинизма не наблюдаются. Через час после инъекции инсулина собака легла. Конечности вытянуты; на дотрагивание животное не реагирует. Дыхание редкое. Неоднократно отмечалось непроизвольное мочеиспускание. Судорожных явлений не было. Ввиду тяжелого состояния через 13 часов после инъекции инсулина введено через желудочную фистулу 100 мл 20% раствора глюкозы. Через 30 минут после введения глюкозы стала реагировать на кожно-болевое раздражение, а через 50 минут встала.

24/VII. Совершает вялые движения по комнате. Большую часть времени лежит.

Дальнейшая инсулинизация не производилась. Как видно из прилагаемой табл. 11, на этом «бесполушарном» животном нами достаточно подробно изучалось содержание сахара в крови до введения инсулина. За период с 21/VI по 16/VII 1951 г., т. е. за 26 дней, исследовался уровень сахара в крови 5 раз в течение шестичасового интервала. При этом обнаружено максимальное количество глюкозы в крови — 107 мг% (16/VII 1951 г., 14 часов), минимальное — 86 мг% (21/VI 1951 г., 11 часов 30 минут), а амплитуда колебаний равнялась 11 мг% (23/VI 1951 г.). Таким образом, полученные данные показывают, что у «бесполушарной» собаки Чернявки концентрация сахара в крови и амплитуда колебаний не отличаются от количественного содержания глюкозы в крови у нормальных животных.

Большое внимание мы также уделили выяснению количественных сдвигов концентрации сахара в крови после введения инсулина и развитию нервных проявлений при гиперинсулинизме. В течение 30 дней этой «бескорковой» собаке были введены 7 раз различные дозы инсулина. Из табл. 11 видно, что при введении небольших доз инсулина (0,5 единицы на 1 кг веса животного) у собаки наблюдается значительное понижение концентрации сахара в крови — на 38—43% от исходной величины (опыты от 24/VI и 25/VI 1951 г.). Если 24/VI не было никаких проявлений гиперинсулинизма, то в

опыте от 25/VI от этой дозы (всего 4 единицы инсулина) через 2 часа после инсулинизации у животного появились сонливость и вялость.

Более значительное снижение уровня сахара в крови было обнаружено после введения 1 единицы инсулина на 1 кг веса (опыт от 27/VI и 29/VI 1951 г.). В этих опытах падение уровня глюкозы наступило довольно быстро и через 1 час 30 минут достигло минимальной величины, но через 6 часов после инъекции инсулина концентрация глюкозы в крови достигала исходной величины. Интересно отметить, что в момент максимального снижения уровня глюкозы в крови, т. е. через 1 час 30 минут после введения инсулина, как 27/VI, так 29/VI у животного наступила вялость. 27/VI через 1 час 30 минут после инъекции инсулина были заметны легкие подергивания задних конечностей в течение короткого промежутка времени. 29/VI у собаки через 40 минут после введения инсулина наступила вялость, и она пролежала в течение 3 часов. Судорожных явлений при этом не отмечалось.

В опытах от 17/VII и 18/VII после введения значительных доз инсулина — 13 и 17 единиц — у животного наступили вялость и сонливость. Судорожных явлений не было, несмотря на значительное падение уровня глюкозы — с 91 и 88 до 45 и 36 мг% через 1 час 30 минут после введения инсулина. При введении довольно больших доз снижение уровня сахара в крови наступало быстро и к 15-й минуте обнаруживалось достаточно отчетливо. Важно отметить, что ни 17/VI, ни 18/VI инсулиновая гипогликемия не исчезала в течение 6 часов, т. е. уровень сахара в крови после инсулинизации не восстанавливался до исходных цифр через 6 часов после введения инсулина.

Животное от этих доз инсулина находилось в состоянии полной адинамии и атонии. Так, например, 18/VII 1951 г. после введения 17 единиц инсулина через 30 минут собака легла и пролежала в течение 12 часов. Возможно, собака пролежала бы еще больше или, быть может, погибла, но, чтобы ее сохранить для дальнейших экспериментов, через желудочную фистулу был введен раствор глюкозы. После введения через 35 минут животное встало, но находилось еще в довольно вялом состоянии. На следующий день было также введено

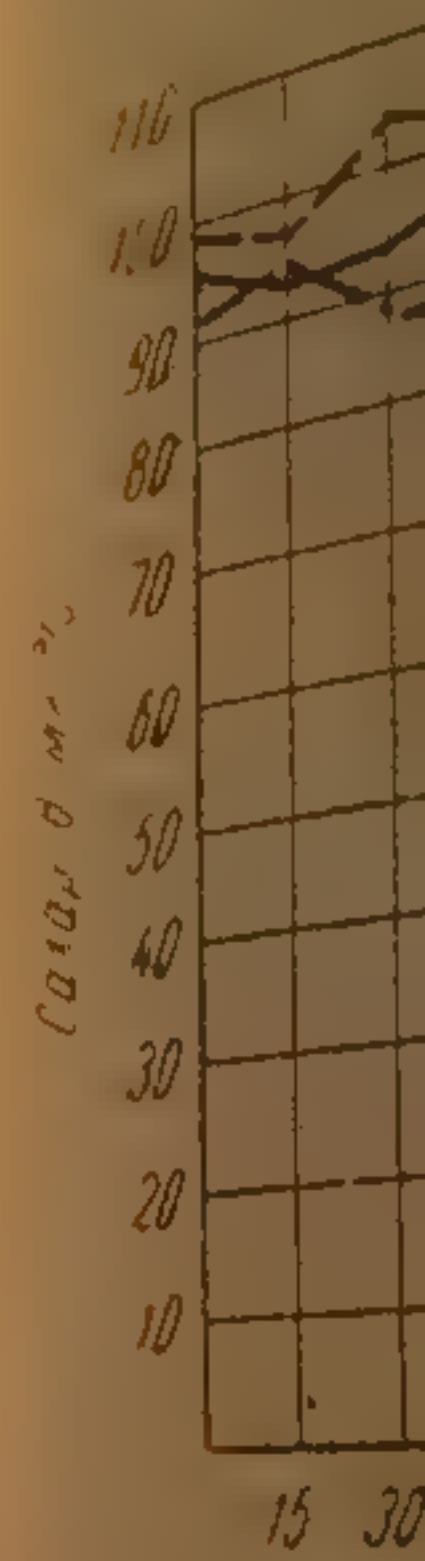


Рис. 11.

«плети»;
неоднокр
дражение
Судорож
ка проле
падал, и
ство глю
39 мг%.
животн
сения ги
фистулу
нут соб
На с
лежать.
дня нас
дить и
Соба

100 мл 20% раствора глюкозы. Последующие дни собака находилась в удовлетворительном состоянии (рис. 11).

23/VII было введено очень большое количество инсулина — 50 единиц. В течение первого часа после введения препарата собака ни на что не реагировала, однако через час легла и вытянула конечности как

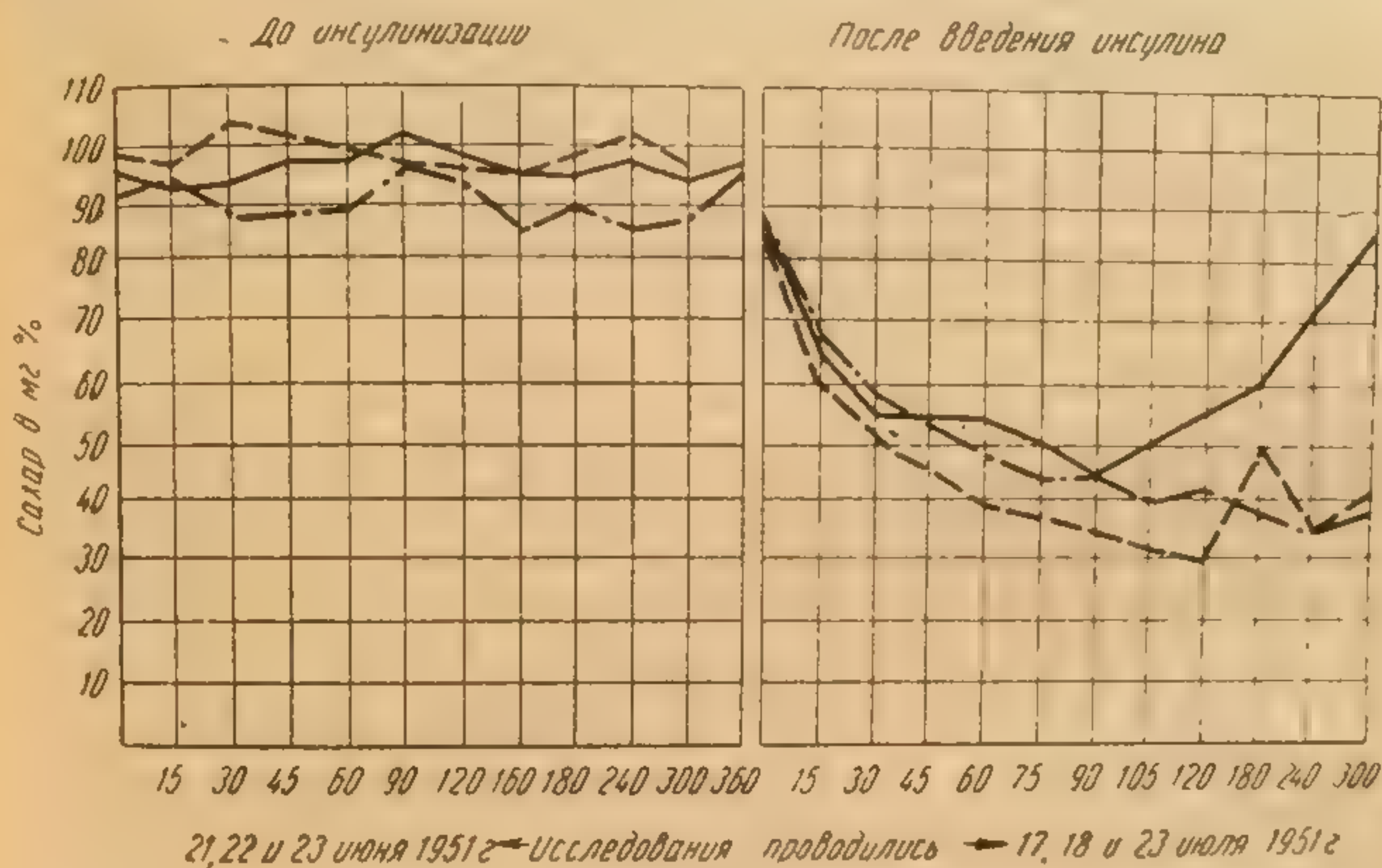


Рис. 11. Влияние инсулина на содержание глюкозы у «бесплушарной» собаки Чернявки (опыт № 3).

«плети»; наступило самопроизвольное мочеиспускание, неоднократно повторявшееся. На кожно-болевое раздражение реакция отсутствовала, дыхание было редкое. Судорожных явлений не было. В течение 12 часов собака пролежала неподвижно. Сахар в крови все время падал, и через 6 часов после введения инсулина количество глюкозы находилось на довольно низком уровне — 39 мг%. После 13-часового наблюдения за поведением животного в связи с угрожающим состоянием и из опасения гибели животного ему ввели через желудочную фистулу 100 мл 20% раствора глюкозы. Через 50 минут собака встала.

На следующий день животное продолжало больше лежать. Повторно вводился раствор глюкозы, и к концу дня наступило некоторое улучшение: собака стала ходить и при вкладывании пищи в рот — есть.

Собака осталась жива.

Выдержки из протоколов опытов
на «бесполушарной» собаке Овчарке
(приложение к табл. 12, опыт № 5)

Собака Овчарка — самец, хорошо упитанная, вес 10,5 кг.
Под эфирно-морфинным наркозом 20/IV 1951 г. удалена кора
правого, а 2/VI 1951 г. — левого полушария головного мозга.

11/VI, т. е. через 9 дней после декортикализации, у этой собаки
определялся уровень сахара в крови в течение пятичасового периода
без введения инсулина, а через 10 дней животное подверглось инсу-
линизации. Результаты количественного содержания сахара у этой
«бесполушарной» собаки как до введения, так и после инъекции ин-
сулина приведены в табл. 12 (опыт № 5). Приведенные в таблице
цифры показывают, что концентрация глюкозы в крови колеблется в
таких же пределах, как это наблюдается у нормальных животных в
течение пяти-шестичасового периода.

Интересно отметить, что у этого «бескоркового» животного по-
сле введения инсулина 12/VI 1951 г. в количестве 5 единиц наступи-
ло заметное снижение количества сахара в крови с 107 до 75 мг%
через 45 минут после инъекции гормона, а через 1 час уровень глю-
козы стал повышаться. Исходной величины количество сахара в кро-
ви после инсулинизации не достигло в течение 5 часов. После введе-
ния инсулина собака находилась в спокойном состоянии и никаких
проявлений гиперинсулинизма не отмечалось.

14/VI 1951 г. после введения инсулина в количестве 1 единицы
на 1 кг веса через 75 минут с момента инъекции гормона обнаружи-
лось значительное падение концентрации глюкозы в крови — с 95 до
50 мг%. Несмотря на значительную гипогликемию, никаких нерв-
ных явлений у собаки не отмечалось.

16/VI 1951 г. животному было введено всего 15 единиц инсули-
на. Через час после впрыскивания наступила сонливость и вялость.
Через 2 часа уровень сахара достиг 54 мг%, и в это время у собаки
появились легкие подергивания передних конечностей, продолжав-
шиеся с некоторыми перерывами до 10 минут.

Необходимо также отметить, что в этом опыте через 6 часов с
момента введения инсулина количество сахара в крови также не до-
стигло исходной величины.

Аналогичные результаты получены и на других «бесполушар-
ных» собаках (опыты № 1 и 4, табл. 12).

Выдержки из протоколов опытов на кролике
(приложение к табл. 13, опыт № 6)

Серый кролик, хорошо упитан, вес 2 кг.

2/I 1950 г. под эфирным наркозом одномоментно удалена кора
обоих полушарий головного мозга. После пробуждения от наркоза
кролик неподвижно лежит, дыхание и пульс учащены.

3/I. Животное по-прежнему лежит. При дотрагивании медленно
передвигается, но через 2—3 минуты останавливается и сидит спо-
койно. Не ест и не пьет. Через желудочный зонд введено 50 мл мо-
лока и около 10 мл морковного сока.

4/I. Заметных изменений в поведении кролика не отмечается.
Животное не ест и не пьет. Кормление молоком и морковным со-

ком — через желудочный зонд. Произведено определение сахара в крови без введения инсулина.

5/I. Животное медленно передвигается, но больше сидит. Кормление молоком, морковным соком и картофельным пюре — через желудочный зонд.

6/I. Поведение кролика такое же, как и в предыдущий день. Изучалось влияние инсулина на содержание сахара в крови.

Подкожно введено 4 единицы инсулина. При инсулинизации характерных нервных явлений не отмечалось.

7/I и 8/I. Кролик передвигается более уверенно, но больше сидит, пищу самостоятельно не принимает, кормление производилось через зонд.

9/I. Повторно введен инсулин в количестве 6 единиц. После введения инсулина нервных симптомов не наблюдалось.

11/I. Ночью кролик погиб от неизвестной причины.

Произведенное анатомическое исследование мозга показало полное удаление обоих полушарий головного мозга.

Как видно из прилагаемой табл. 13, у этого декортикализированного кролика уровень сахара в крови значительно выше (в нашем случае колеблется от 132 до 141 мг%), чем у здоровых кроликов. При введении инсулина также наблюдается снижение концентрации сахара, при этом значительное падение уровня наступает через 45 минут после введения гормона. Так, например, 6/I 1950 г. до введения инсулина количество сахара равнялось 129 мг%, а через 45 минут после инсулинизации уровень глюкозы снизился до 81 мг%, т. е. количество сахара уменьшилось на 48 мг%, а в опыте от 9/I — со 120 до 93 мг%, т. е. снизилось в течение 45 минут на 27 мг%, а через 2 часа — на 47 мг%.

Выдержки из протоколов опытов на кролике (приложение к табл. 13, опыт № 9)

Серый кролик, хорошо упитан, вес 1,7 кг.

29/XII 1949 г. под эфирным наркозом одномоментно удалена кора обоих полушарий головного мозга.

После операции проснулся через час. Лежит, дыхание и пульс учащены.

30/XII. Лежит. При дотрагивании несколько передвигается. Не ест и не пьет. Через желудочный зонд введен морковный сок и небольшое количество молока.

31/XII. Состояние то же, что и в предыдущий день. Произведено определение сахара в крови без инъекции инсулина.

1/I 1950 г. Изменений в поведении кролика не отмечается. Через желудочный зонд введены молоко и морковный сок и немного картофельного пюре.

2/I. Введено под кожу 5 единиц инсулина. Кролик все время лежит. Никаких гипогликемических явлений не отмечается.

3/I. Больше лежит, иногда несколько передвигается. Кормление молоком и картофельным пюре через желудочный зонд.

4/I. Под кожу введено 5 единиц инсулина. Кролик лежит; через 2 часа после инсулинизации отмечено некоторое понижение тонуса конечностей. После опыта введены через желудочный зонд молоко и морковный сок. В дальнейшем на этом кролике инсулинизация не производилась.

Такие же результаты получены в опытах № 7, 8 и 10 (табл. 13) (рис. 12).

Материалы исследований, приведенные в этой главе (табл. 11—13), представляют интерес во многих отношениях.

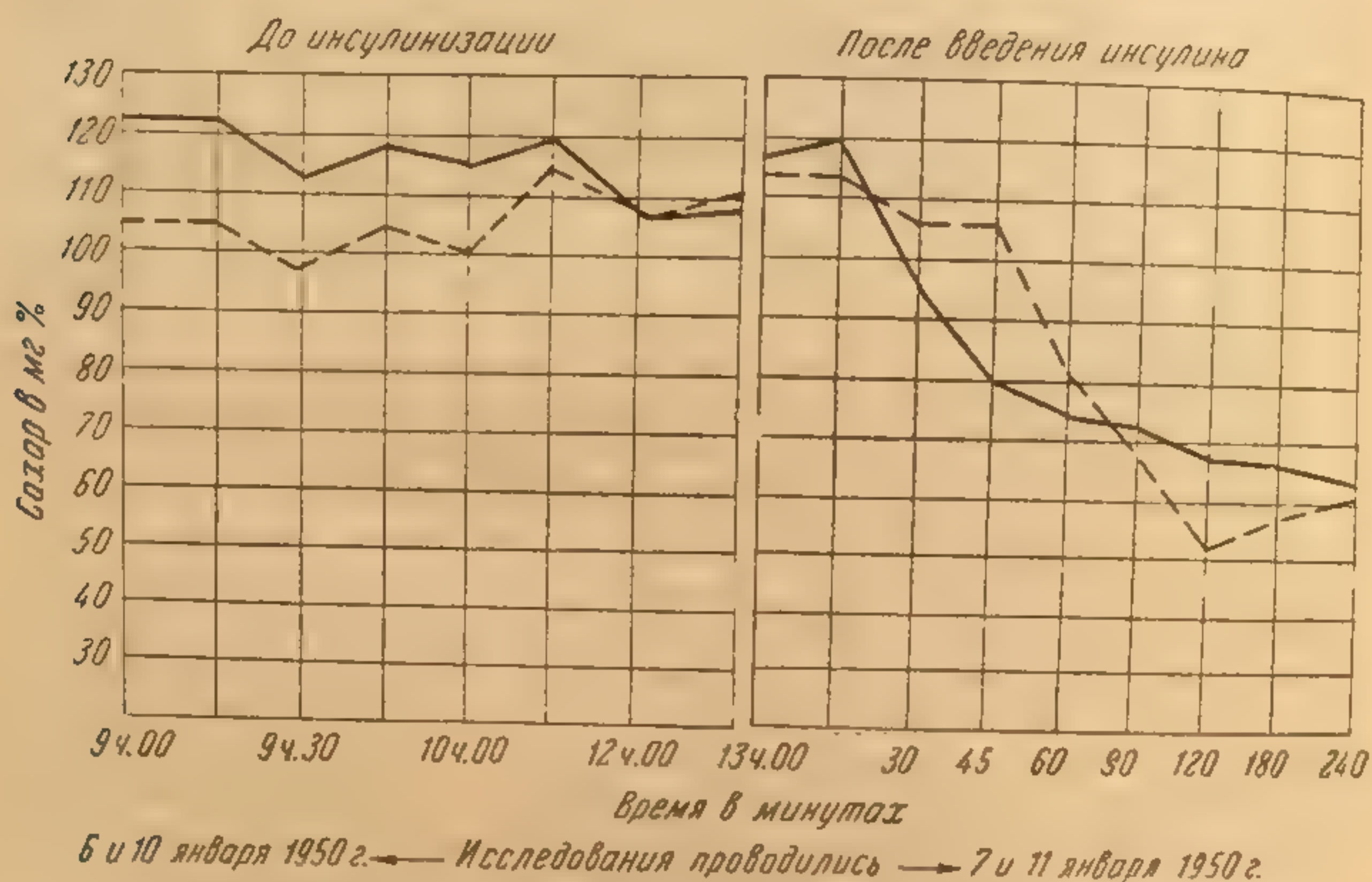


Рис. 12. Влияние инсулина на содержание глюкозы в крови кролика после удаления коры обоих полушарий головного мозга (опыт № 10).

Во-первых, количественное содержание сахара в крови декортикализированных животных находится в пределах физиологических колебаний «нормальных» собак. Этот факт также отмечался Г. М. Георгиевской и другими авторами. У кроликов уровень сахара в крови после удаления коры полушарий несколько выше, нежели у «нормальных» кроликов.

Во-вторых, наши опыты с достаточным постоянством показывают, что после удаления коры головного мозга введение инсулина вызывает характерное для этого гормона снижение уровня сахара в крови. Отсюда бесспорным должен быть признан тот факт, что развитие гипогликемии возможно и в отсутствие коры головного мозга.

На основании проведенных наблюдений складывается впечатление, что инсулиновый гипогликемический эффект после удаления коры не только не отсутствует, но даже оказывается более выраженным, нежели у нормальных собак. Это может быть объяснено тем, что кора

головного мозга объединяет и корригирует функции внутренних органов. Можно думать, что она противодействует развитию патологических процессов. Возможно, в рассматриваемом нами случае участие коры выражается в том, что она противодействует инсулиновой гипогликемии при помощи каких-то механизмов. Напротив, после хирургического исключения коры головного мозга инсулиновый гипогликемический эффект развивается беспрепятственно и достигает большей выраженности.

Обращают внимание существенные отклонения в развитии нервного синдрома у собак, а также у кроликов после удаления полушарий. Судороги, являющиеся одним из характерных симптомов инсулинового синдрома, в подавляющем большинстве случаев отсутствуют у «бесполушарных» животных. Мы говорим «в подавляющем большинстве случаев» потому, что в одном лишь опыте, в отличие от многих других, значительно выраженная гипогликемия сопровождалась инсулиновыми судорогами.

Возникает вопрос, чем можно объяснить наличие гипогликемических судорог у нормальных животных и отсутствие их у животных после удаления больших полушарий? По нашему мнению это является следствием того, что верхние и нижние отделы центральной нервной системы обладают различной степенью чувствительности к понижению концентрации сахара в крови. Очевидно, кора мозга, этот наиболее молодой и наиболее пластичный отдел головного мозга, является в то же время наиболее чувствительным отделом к недостатку сахара. Она тонко реагирует на химические сдвиги, происходящие в составе крови, притекающей к мозгу.

Если такое предположение является правильным, то становится понятным, почему после удаления полушарий судороги в большинстве случаев отсутствуют и почему только в отдельных, весьма редких случаях они наблюдаются.

Нам представляется, что при экспериментальном гиперинсулизме нарушаются нормальное питание и обмен всех отделов центральной нервной системы. Клетки коры головного мозга как наиболее чувствительные раньше других реагируют на эти изменения судорожной реакцией. Напротив, после удаления коры судорожная реакция может возникнуть за счет центров

стволовой части мозга, но только в условиях весьма выраженной гипогликемии, и по этой причине судороги у «бесполушарных» животных проявляются крайне редко.

В аспекте павловской физиологии не является неожиданным преимущественное участие коры в развитии судорожных явлений. Инсулиновая гипогликемия, создавая значительное нарушение постоянства внутренней среды организма, в первую очередь отражается на деятельности более реактивных отделов центральной нервной системы. Судороги, очевидно, появляются при резком уменьшении концентрации такого важного универсального фактора, каким является глюкоза для головного мозга. Ни об «организующей», ни о «дезорганизирующей» роли коры в происхождении и развитии инсулиновых судорог, по-видимому, говорить не приходится.

Вместе с тем следует отметить, что удаление коры головного мозга устраняет только судорожную реакцию, но не весь нервный синдром. Адинамия и атония, являющиеся характерными спутниками инсулиновой гипогликемии, обнаруживаются, как это видно из наших материалов, вполне отчетливо также и у «бесполушарных» животных. Очевидно, у таких животных эти явления могут возникать за счет участия нижних «этажей» головного мозга. Этим, конечно, не исключается вероятность того, что у нормальных животных в развитии инсулиновой адинамии и атонии принимает участие и кора головного мозга.

Однако, как и в какой мере проявляется влияние коры на развитие этих явлений, нам выяснить пока не удалось.

Заканчивая обсуждение материалов, изложенных в этой главе, считаем необходимым указать на следующее.

Некоторые исследователи, занимающиеся изучением механизма экспериментального гиперинсулинизма, считают, что развивающиеся при этом нарушения возникают в результате непосредственного воздействия инсулина на высшие регуляторные центры. Результаты наших исследований дают возможность внести существенное уточнение в эту точку зрения.

Во-первых, после хирургического удаления больших полушарий впрыскивание инсулина вызывает отчетли-

вое, а в некоторых случаях снижение концентрации. Во-вторых, экспериментальные исследования и после удаления коры головного мозга.

В-третьих, в возникновении

IV. Об обр

Впервые во лекса на гумо Н. А. Подкопавым. Однако авторы были кифоровский) влияние ряда тельность кор

В опытах апоморфина со лем (звучание условный разд тошнотной и р фина.

Аналогичны В. А. Крылов кожно раство дней. После н был обнаруж отделение, то готовлений к В. А. Крылов кам, при все лась обыкновен вприснули ф все мои ож отравления э течение, зате состояние».

В послед связи с пом действующей

вое, а в некоторых опытах даже весьма значительное снижение концентрации сахара в крови.

Во-вторых, адинамия и атония, наблюдающиеся при экспериментальном гиперинсулизме, могут проявляться и после удаления больших полушарий головного мозга.

В-третьих, коре мозга принадлежит важная роль в возникновении и развитии инсулиновых судорог.

IV. Об образовании условной связи на инсулин

Впервые возможность образования условного рефлекса на гуморальный раздражитель была доказана Н. А. Подкопаевым и несколько позднее В. А. Крыловым. Однако следует отметить, что и до работ этих авторов были попытки (И. В. Завадский и П. М. Никифоровский) изучить методом условных рефлексов влияние ряда фармакологических препаратов на деятельность коры головного мозга.

В опытах на собаках Н. А. Подкопаев инъекцию апоморфина сочетал с условным звуковым раздражителем (звучание органной трубы). После ряда повторений условный раздражитель превратился в условный сигнал тошнотной и рвотной реакции, характерной для апоморфина.

Аналогичные эксперименты были проведены В. А. Крыловым, который впрыскивал собакам подкожно раствор морфина регулярно в течение многих дней. После нескольких повторений в течение 5—6 дней был обнаружен эффект морфинного действия (слюноотделение, тошнота, рвота и сон) только от одних приготовлений к введению морфина. Свои наблюдения В. А. Крылов описывает следующим образом: «Собакам, при всех тех же условиях, при которых производилась обыкновенно инъекция морфия, вместо последнего впрыснули физиологический раствор. Эффект превзошел все мои ожидания, — собаки дали полную картину отравления этим ядом. У них появилось обильное слюноотечение, затем рвотные движения и, наконец, сонное состояние».

В последнее время «принцип образования условной связи с помощью автоматического нейро-гуморального, действующего через кровь безусловного раздражителя»

(А. Г. Иванов-Смоленский) разрабатывается рядом исследователей.

Работы Н. А. Подкопаева, В. А. Крылова и др. послужили основой для дальнейшего развертывания исследований в области изучения образования условных рефлексов при повторном применении ряда фармакологических препаратов (обзор работ о влиянии фармакологических веществ и органопрепаратов на условнорефлекторную деятельность приводится в статье З. Т. Самойловой).

Необходимо отметить, что ряд авторов в настоящее время утверждает также и о получении условнорефлекторной реакции как в развитии нервных явлений, так и в возникновении гипогликемии, которые наблюдаются после введения инсулина в обычных условиях. Экспериментальные данные в пользу того, что не только совокупность нервных расстройств (инсулиновый синдром), но и гипогликемия возникают вторично вследствие непосредственного воздействия инсулина на высшие регуляторные центры и в первую очередь на кору головного мозга, представлены в работах Г. Т. Адунц, В. Б. Егян и А. С. Оганесян, Л. Я. Балонова, А. А. Игнатова, К. С. Косякова, С. М. Лейтес и Г. Т. Павлова, И. Я. Малевой, К. Г. Никулина, Ю. А. Поворинского, С. П. Поздняковой, В. А. Савченко, Т. В. Строкиной, Н. С. Сединой, А. И. Серовой, Н. П. Стаценко, Г. А. Фещенко и П. М. Беляева и др.

В опытах В. А. Савченко в качестве безусловного раздражителя брался инсулин, а в качестве условного — громкий свисток. Изменение уровня сахара в крови на условный раздражитель — громкий свисток, подкрепления «пустым» уколom, подобно тому, как и после введения инсулина, служило показателем гипогликемического эффекта, вызванного условнорефлекторным путем. Инсулин впрыскивался подкожно в количестве 0,1—1 единицы на 1 кг веса животного. Концентрация сахара в крови определялась до инъекции инсулина и через 15, 45 и 90 минут после введения; в те же сроки производилось исследование глюкозы в крови после «пустых» уколов.

В. А. Савченко иллюстрирует полученные результаты выдержками из протоколов опытов. Эти данные весьма показательны и характеризуют возникновение условно-

рефлекторно
дельные при

Пример
5/III. 7/III
дился инсулин
уровня сахара
5/III — с 6
7/III — с 9
10/III — с 9
14/III — с 1
16/III под с
в правое бедро
Сахар кров

Пример
7/III — с 6
10/III — с 8
14/III — с 7
16/III — с 5
20/III 1939
без введения
Сахар кро
до свистка
после свис

23/IV и 24
ницы под свис
26/IV под
дения инсулин
Сахар кро

Из прив
сравнитель
торным пу
эффект.
Не мене
ся и резул
в качестве
уровня сах
К сожален
при такой
ные В. Б.

рефлекторной гипогликемии на инсулин. Приводим отдельные примеры из записей цитируемого автора.

Пример 1. Самец Рябка, вес 8 кг.

5/III, 7/III, 10/III и 14/III 1939 г. под кожу правого бедра вводился инсулин (0,5 единицы) в сопровождении свистка. Падение уровня сахара в крови по опытам было:

5/III — с 64 до 38 мг%;

7/III — с 93 до 34 мг%;

10/III — с 97 до 13 мг%;

14/III — с 110 до 21 мг%.

16/III под свисток сделан «пустой», без введения инсулина, укол в правое бедро.

Сахар крови: до свистка — 91 мг%

после свистка: через 15 минут — 59 мг%;

через 45 » — 22 мг%;

через 90 » — 11 мг%.

Пример 2. Самец Рыжик, вес 10 кг.

7/III — с 66 до 30 мг%;

10/III — с 82 до 15 мг%;

14/III — с 74 до 26 мг%;

16/III — с 56 до 11 мг%.

20/III 1939 г. под свисток сделан «пустой» укол в правое бедро без введения инсулина.

Сахар крови:

до свистка — 73 мг%

после свистка: через 15 минут — 76 мг%;

через 45 » — 64 мг%;

через 90 » — 42 мг%.

23/IV и 24/IV 1939 г. повторены инъекции инсулина по 0,8 единицы под свисток.

26/IV под свисток сделан «пустой» укол в правое бедро без введения инсулина.

Сахар крови: до свистка — 68 мг%

после свистка: через 15 минут — 63 мг%;

через 45 » — 59 мг%;

через 90 » — 47 мг%.

Из приведенных примеров видно, что автору удалось сравнительно быстро и легко получить условнорефлекторным путем ясно выраженный гипогликемический эффект.

Не менее демонстративными, на наш взгляд, являются и результаты опытов В. Б. Егян, который приводит в качестве примера условнорефлекторное снижение уровня сахара в крови у одной собаки с 68 до 19 мг%. К сожалению, автор не сообщает о поведении животного при такой сильно выраженной гипогликемии. Эти данные В. Б. Егян получены при применении в качестве

условного раздражителя обстановки эксперимента и манипуляции подкожного введения физиологического раствора (взамен инсулина), а в некоторых случаях звука электрического звонка, ранее сочетавшегося с моментом введения инсулина.

В. С. Галкин, под руководством которого были проведены исследования В. А. Савченко, указывал, что инсулин как раздражитель имеет точкой своего приложения не рабочий орган (печеночную клетку), а нервный рецептор. Раздражение инсулином приводит к возникновению центробежного импульса, идущего в печень и заставляющего печеночную клетку производить специфическую работу — в данном случае полимеризацию глюкозы, превращение ее в гликоген. Только при таком понимании механизма действия инсулина можно объяснить возможность завязывания условной связи. В разбираемом опыте условный раздражитель — свисток — может вызывать инсулиновый эффект лишь потому, что условное раздражение заканчивается тем же центробежным импульсом в печень, которым заканчивается и безусловное — инсулиновое — раздражение.

В разбираемом примере видно, «что использование метода условного рефлекса дает возможность допустить нервный механизм действия инсулина». Некоторым подтверждением этого взгляда В. С. Галкина могут служить также работы М. К. Митюшова, в которых доказывалась условнорефлекторная инкреция инсулина в ответ на введение физиологического раствора после пятидесятикратных введений глюкозы.

М. А. Копелович и З. И. Цюхно сообщают, что у больных сахарным диабетом после введения инсулина в течение нескольких дней при одних и тех же условиях наблюдалось снижение уровня сахара в крови при действии лишь комплекса условных раздражителей. Однако следует отметить, что не всем исследователям удавалось вызвать условнорефлекторную гипогликемию. Так, например, С. Г. Генес, Н. Г. Лесной и А. Н. Жукова в опытах на 6 собаках ни у одного животного не могли вызвать условнорефлекторным путем снижения уровня сахара в крови в ответ на введение только растворителя инсулина. О том, что условнорефлекторную инсулиновую гипогликемию не всегда удается получить, сообщается в упомянутых выше работах В. Б. Егян,

Н. Я. Малеев и
Келевич и
Имеются

получить у
эффект при
ских препара
от Н. А. П
флекторный
лов отмечае
тер «автом
др.), образу
тов В. А. К
тальных исс
ской, а та

А. Д. Е
отметить ус
зурцию. В. А
зывают, что
чить услов
налин.

Учитывая
рос об усл
только теор
чение, мы с
центральной
инсулина пр
рефлекторн
вариантах,
рением ран
ваний. При
выработать
нами не по
ния внутрен
бых фарм
«отражаясь
клеток кор
отдельными
лов). В это
ляет исклю
Приступ
шить ряд
условнореф
житель — и

И. Я. Малевой, А. И. Серовой, Н. П. Стаценко, Д. Е. Янкевич и др.

Имеются указания и на то, что не всегда удается получить условнорефлекторным путем тот или иной эффект при использовании различных фармакологических препаратов. Например, В. А. Крылову, в отличие от Н. А. Подкопаева, не удалось вызвать условнорефлекторный эффект на апоморфин. При этом В. А. Крылов отмечает, что не все раздражители, имеющие характер «автоматических» (пилокарпин, кокаин, кофеин и др.), образуют условные реакции. Результаты этих опытов В. А. Крылова нашли подтверждения в экспериментальных исследованиях Ф. Г. Дубинина, С. И. Лебединой, а также и В. В. Савич.

А. Д. Бернштейн и В. И. Якубовская не могли отметить условнорефлекторную адреналиновую глюкозурию. В. А. Савченко, а также Гант (W. Ganth) указывают, что в опытах на собаках им не удалось получить условнорефлекторную гипергликемию на адреналин.

Учитывая то обстоятельство, что затрагиваемый вопрос об условнорефлекторной гипогликемии имеет не только теоретическое, но и большое практическое значение, мы сочли необходимым в процессе изучения роли центральной нервной системы в механизме действия инсулина провести исследования по получению условнорефлекторной инсулиновой гипогликемии в различных вариантах, хотя они и являются в некоторой мере повторением ранее проведенных другими авторами исследований. При этом необходимо отметить, что возможность выработать условный рефлекс при помощи инсулина нами не подвергается сомнению. Значительные колебания внутренней среды, происходящие под влиянием любых фармакологических и гормональных агентов, «отражаясь каждое в определенных состояниях нервных клеток коры больших полушарий, могут сделаться отдельными условными раздражителями» (И. П. Павлов). В этом отношении инсулин, разумеется, не составляет исключения.

Приступая к экспериментам, мы стремились разрешить ряд спорных вопросов по методике получения условнорефлекторной реакции на гуморальный раздражитель — инсулин. Это тем более важно, что ряд авто-

ров сообщает, что при любых произвольно взятых условиях и при любой дозе легко удается образовать условный рефлекс на инсулин. Однако из литературы известно, что выработка условного рефлекса на автоматический раздражитель протекает различно, а иногда даже и не удается получить положительного эффекта (Ф. Г. Дубинин, С. И. Лебединская, Н. А. Подкопаев и др.). Мы считаем, что установление закономерностей образования условного рефлекса на автоматический раздражитель и, в частности, на инсулин, может привести к пониманию роли коры полушарий головного мозга как в гипогликемизирующем действии инсулина, так и в понимании роли центральной нервной системы в механизме возникновения нервного синдрома при гиперинсулинизме. По этой причине мы довольно подробно, применяя различные варианты опытов, изучали условия, при которых может быть получена условнорефлекторная реакция на инсулин.

Методика исследований на животных. Объектом исследований служили собаки и кролики. Опыты продолжались от 20 до 60 дней. На протяжении всего экспериментального периода животные находились на одинаковом пищевом рационе.

Чтобы выяснить, какие изменения происходят в уровне сахара в крови у животных натошак во время трех-четырехчасового пребывания в лабораторной обстановке (продолжительность опыта по вызыванию условнорефлекторной гипогликемии), мы проводили определения концентрации глюкозы в крови на собаках и кроликах при различных условиях. Эти контрольные животные инсулинизации не подвергались; перед взятием крови для определения уровня сахара производился «пустой» укол. При этом в одной контрольной подгруппе животные на протяжении всех 4 часов стояли на столе, а в другой — были подвешены лямками в станке и находились, так сказать, в «висячем» положении. Что касается кроликов, то они были все привязаны к столу.

Все опыты как контрольные, так и по выработке условных рефлексов производились натошак: на собаках через 12 часов, а на кроликах через 16 часов после принятия пищи. Эксперименты протекали в одинаковых условиях. Подопытные животные доставлялись и уводились в виварий одним и тем же лицом. В момент

производства
лись только эк
менты начина
время. Инсу
бедр) в дозе
До инъекции
количества са
через 15, 30, 4
в которых об
Кровь для ан
насечек уха,
Количество

лялось по ме
В качестве
электрический
давался за 5—
в период впр
кунд после в
что условным
раздражителей
фактор), а в
условным раз
болевой факт
производства
ского мяско

После неск
сопровождении
раствор без ин
ном), в одних
гих — без зво
проведены сл
жении опыта
ежедневно в
одних опытах
менялся элект
фактором и о
житель, но б
сахара в кро
двухчасового
рых — через 3

Результ
ных живот
сравнения да

производства опытов в лабораторной комнате находились только экспериментатор и его помощник. Эксперименты начинались и заканчивались в одно и то же время. Инсулин впрыскивался под кожу (в область бедра) в дозе от 1 до 2 единиц на 1 кг веса животного. До инъекции инсулина бралась кровь для определения количества сахара в норме. После введения инсулина через 15, 30, 45, 60 и 120 минут брались порции крови, в которых обычно определялась концентрация сахара. Кровь для анализа на сахар извлекалась у собак из насечек уха, у кроликов — из ушной вены.

Количественное содержание сахара в крови определялось по методу Хагедорн-Иенсена.

В качестве условного раздражителя применялся электрический звонок в течение одной минуты. Звонок давался за 5—10 секунд до начала укола, продолжался в период впрыскивания и прекращался через 5—10 секунд после введения инсулина. Необходимо отметить, что условным раздражителем являлся также комплекс раздражителей (обстановка опытов, звонок, болевой фактор), а в некоторых опытах звонок исключался, т. е. условным раздражителем была только обстановка и болевой фактор. Для опытов употреблялся инсулин производства завода эндокринных препаратов Московского мясокомбината.

После нескольких повторений инъекции инсулина в сопровождении звонка впрыскивался физиологический раствор без инсулина (в том же объеме, что с инсулином), в одних опытах в сочетании со звонком, а в других — без звонка, т. е. на обстановку и боль. Были проведены следующие варианты опытов: а) на протяжении опыта подкрепление инсулином проводилось ежедневно в течение продолжительного времени; б) в одних опытах в качестве условного раздражителя применялся электрический звонок в сочетании с болевым фактором и обстановкой, а в других — тот же раздражитель, но без звонка; в) определение концентрации сахара в крови в ряде опытов проводилось в течение двухчасового периода каждые 15 минут, а в некоторых — через 30 минут.

Результаты исследования у контрольных животных. Как уже было отмечено выше, для сравнения данных, полученных по условнорефлекторной

инсулиновой гипогликемии, мы определяли амплитуду колебаний концентрации глюкозы в крови у контрольных животных в условиях лабораторной обстановки

Таблица 14
Амплитуда колебаний уровня глюкозы в крови нормальных собак
(концентрация глюкозы в миллиграмм-процентах)

№ опыта	Дата исследования	Время определения глюкозы					
		8 час.	8 час. 15 мин.	8 час. 45 мин.	9 час. 45 мин.	10 час. 45 мин.	11 час. 45 мин.

Животные стояли в станке

1	7/IV 1956 г.	90	82	79	85	85	80
2	12/V	87	77	82	78	77	72
3	17/V	74	68	69	62	75	78
4	21/V	79	76	78	72	76	68
5	29/V	88	101	—	—	94	102

Животные находились в станке в подвешенном состоянии

6	7/IV	81	87	79	82	80	84
7	12/V	96	92	77	78	75	72
8	17/V	72	72	83	85	81	77
9	21/V	88	79	63	74	74	88
10	29/V	72	72	68	81	72	76

без введения инсулина. Эти опыты были проведены на собаках и кроликах. Прилагаемые табл. 14, 15 и 16 характеризуют полученные данные.

Как видно из этих таблиц, у нормальных животных даже на протяжении 2—4 часов в течение суток концентрация глюкозы в крови меняется в значительных размерах. Так, например, в опыте № 1 (табл. 14) амплитуда колебания равнялась 11 мг%, а в опыте № 9 (табл. 14) она составляла 25 мг%.

Кроме того, на 6 собаках изучался уровень сахара в крови в течение двухчасового периода ежедневно на протяжении 10 дней. В этих контрольных исследованиях, без введения инсулина, мы также наблюдали колебания концентрации глюкозы в пределах от 9 до 24 мг%.

Эти данные свидетельствуют о том, что концентрация сахара в крови у нормальных животных не является стабильной величиной, а подвергается непрерывным из-

82 80 84
78 75 72
85 81 77
74 74 88
81 72 76

в подвешении

станке

55 85
78 77
62 75
72 76
94 88
102 102

и проведены на
д. 14, 15 и 16
ных животных
не суток концен-
значительных раз-
б.г. 14) амплиту-
пыте № 9 (табл.
я уровень сахара
да ежедневно на
ых исследованиях
подали колебания
до 24 мг %.
что концентрация
ных не является
непрерывным из-

Таблица 15
Амплитуда колебаний уровня глюкозы в крови нормальных кроликов на протяжении двухчасового промежутка времени в течение 10 и 15 дней

№ опы- та	Время опреде- ления глюкозы	Дата исследования																				
		17/III 1956 г.	18/III	19/III	20/III	21/III	22/III	23/III	24/III	25/III	26/III	27/III	28/III	29/III	30/III	31/III	1/IV 1956 г.	2/IV	3/IV	4/IV	5/IV	6/IV
23	8 час. 00 мин.	109	98	113	96	114	—	104	—	106	104	105										
	8 » 15 »	96	103	—	89	109	92	109	—	100	109	108										
	8 » 30 »	105	102	108	98	110	114	109	—	108	103	102										
	9 » 00 »	101	108	102	94	103	103	113	—	101	100	98										
	9 » 30 »	92	—	104	82	100	111	—	—	—	105	88										
	10 » 00 »	93	—	100	77	98	109	115	—	103	99	109										
24	8 » 00 »	105	87	81	102	98	117	106	92	103	98											
	8 » 15 »	106	92	91	98	101	100	111	109	108	90											
	8 » 30 »	100	80	88	—	105	112	102	97	99	103											
	9 » 00 »	98	104	94	—	104	108	106	99	88	110											
	9 » 30 »	84	97	96	105	111	110	111	103	103	—											
	10 » 00 »	100	94	74	103	103	107	103	114	109	—											
25	8 » 00 »							85	—	90	—	109	—	116	—	111	—	109	—	104	—	112
	8 » 15 »							90	—	91	—	100	—	99	—	101	—	113	—	104	—	114
	8 » 30 »							94	—	88	—	119	—	105	—	104	—	118	—	101	—	100
	9 » 00 »							98	—	101	—	—	—	113	—	110	—	114	—	110	—	109
	9 » 30 »							96	—	106	—	—	—	107	—	117	—	110	—	108	—	103
	10 » 00 »							92	—	100	—	110	—	105	—	113	—	101	—	103	—	118
26	8 » 00 »							82	—	107	—	99	—	101	—	112	—	107	—	109	—	91
	8 » 15 »							81	—	103	—	98	—	113	—	107	—	88	—	116	—	90
	8 » 30 »							82	—	101	—	107	—	109	—	103	—	107	—	114	—	89
	9 » 00 »							83	—	98	—	109	—	103	—	108	—	108	—	105	—	106
	9 » 30 »							89	—	105	—	113	—	97	—	102	—	91	—	98	—	93
	10 » 00 »							77	—	93	—	109	—	106	—	109	—	95	—	103	—	104

143

Таблица 16

Влияние болевого фактора (пустого укола) на амплитуду колебаний уровня глюкозы в крови нормальных собак на протяжении двухчасового промежутка в течение 10 и 15 дней

№ опыта	Дата исследо- вания Время опре- деления глю- козы	15/II 1956 г.	16/II	17/II	18/II	19/II	20/II	21/II	22/II	23/II	24/II	25/II	26/II	27/II	28/II	29/II
27	10 час 15 мин	73	92	81	84	—	—	80	—	86	—	84	—	99	—	82
	10 » 30 »	78	88	79	80	Сахар	Сахар	76	Сахар	74	Сахар	89	Сахар	89	Сахар	87
	10 » 45 »	66	76	84	79	не оп-	не оп-	78	не оп-	—	не оп-	80	не оп-	91	не оп-	89
	11 » 15 »	65	91	78	—	реде-	реде-	89	реде-	73	реде-	84	реде-	87	реде-	88
	11 » 45 »	68	78	84	86	лялся	лялся	79	лялся	89	лялся	85	лялся	84	лялся	84
	12 » 15 »	70	84	73	88			79		85		96		85		83
28	11 » 15 »	—	—	—	—	98	82	88	78	88	97	87	106	97	80	—
	11 » 30 »	—	—	—	—	86	89	—	81	85	95	82	103	90	86	—
	11 » 45 »	—	—	—	—	81	90	82	89	80	90	80	100	93	88	—
	12 » 15 »	—	—	—	—	76	83	86	80	84	96	83	95	96	83	—
	12 » 45 »	—	—	—	—	82	84	84	85	88	94	84	90	103	89	—
	13 » 15 »	—	—	—	—	76	82	—	88	87	82	80	94	97	84	—

менениям. У
уды колеба
туды животного
тела. Одн
удается. О
удается. О
тов начальн
выше, неже
в лаборатор
по усло
ги

Данные
как и кроли
дятся лишь

Дата
исследо-
вания

Усло

8/VIII
1949 г.

Норм
ро
су
То
Ин

11/VIII
15/VIII

То
су
Ин

18/VIII
21/VIII
24/VIII
27/VIII
30/VIII

То
су
Ин

Для
введения
звонка (1)
из прот
10 С.В. Заха

менениям. Установить какую-либо зависимость амплитуды колебаний уровня сахара в крови от положения тела животного (подвешивание или положение стоя) не удается. Однако необходимо отметить, что в ряде опытов начальный уровень глюкозы в крови значительно выше, нежели к концу двух-четырехчасового пребывания в лабораторной обстановке.

1. Результаты исследований по условнорефлекторной инсулиновой гипогликемии на животных.

Данные этой группы опытов, проведенных на собаках и кроликах, однотипны, и по этой причине приводится лишь часть материалов в табл. 17, 18, 19, 20 и 21.

Таблица 17

Дата исследования	Условия опыта	Содержание глюкозы в крови в мг%					
		до введения инсулина или физиологического раствора	после введения инсулина или физиологического раствора через:				
			15 мин.	30 мин.	45 мин.	60 мин.	120 мин.
8/VIII 1949 г.	Норма (контроль без инсулина)	90	85	104	87	85	85
11/VIII	То же	85	87	88	86	93	90
15/VIII	Инъекция 28 единиц инсулина подкожно	98	78	60	54	50	43
18/VIII	То же	99	69	52	50	50	34
21/VIII	» »	70	60	58	35	35	37
24/VIII	» »	96	71	56	54	—	—
27/VIII	» »	77	57	43	—	—	34
30/VIII	«Пустой» укол — инъекция физиологического раствора	96	103	103	96	94	100

Для характеристики поведения животных после введения инсулина (при подкреплении), а также после звонка (или без звонка), приводим краткие выдержки из протоколов некоторых опытов.

Выдержки из протокола опыта № 5 (табл. 17)

Вес собаки 14 кг. Спокойная, средней упитанности. Дважды на протяжении 4 дней определялось колебание уровня сахара в крови без введения инсулина. В течение 13 дней в сочетании с электрическим звонком производилась пятикратная инъекция инсулина. Гормон вводился каждый раз по 28 единиц, т. е. 2 единицы на 1 кг веса животного.

После впрыскивания инсулина у собаки наблюдались обычные симптомы гиперинсулинизма: сонливость, вялость и обильное слюноотделение. Ни в одном опыте судорожных явлений не отмечалось.

После пятикратного подкрепления звонка инсулином производился «пустой» укол — вводился физиологический раствор. При этом никаких проявлений гиперинсулинизма не было.

Результаты исследований на этой собаке представлены в табл. 17.

Выдержки из протокола опыта № 4 (табл. 18)

Собака средней упитанности, вес 8,2 кг.

6/VII, 11/VII, 15/VII, 19/VII, 23/VII и 27/VII животному вводили под кожу 16 единиц инсулина в сочетании с электрическим звонком.

Концентрация сахара в крови определялась до введения инсулина и через 15, 30, 45, 60 и 120 минут после инъекции гормона.

6/VII 1949 г. Первое введение инсулина. В начале опыта животное беспокоилось. Через час после впрыскивания инсулина у собаки наступила сонливость, обильно стала выделяться слюна. К концу опыта собака легла. Судорожных явлений не отмечалось. По окончании опыта собаке дана пища, ела неохотно.

11/VII. Повторно было введено то же количество инсулина. Через 40 минут началось обильное выделение слюны, и по истечении 1 часа 20 минут наступила вялость и сонливость, собака «повисла» в станке в лямках. Судорожных явлений не было.

Аналогичные явления наблюдались при дальнейшем введении инсулина 15/VII, 19/VII, 23/VII и 27/VII.

1/VII 1949 г. после неоднократного введения инсулина в сочетании с электрическим звонком произведен «пустой» укол — введен физиологический раствор.

После введения физиологического раствора никаких явлений гиперинсулинизма не отмечалось.

Изменение уровня глюкозы в крови — см. табл. 18.

5/VIII, 10/VIII, 15/VIII и 23/VIII продолжалось дальнейшее подкрепление звонка инсулином.

В этих опытах, так же как и в предыдущих, после введения инсулина наблюдались характерные симптомы гиперинсулинизма: обильное слюноотделение, вялость и сонливость. Судорожных явлений не отмечалось.

После повторного пятикратного подкрепления звонка инсулином, т. е. после 11 подкреплений с начала опыта, 26/VIII 1949 г. второй раз был произведен «пустой» укол.

После «пустого» укола — введения физиологического раствора — никаких явлений гиперинсулинизма не было.

Дата исследования	Условия
6 VII 1949 г.	Инъекция 28 единиц инсулина
11 VII	То же
15 VII	» »
19 VII	» »
23 VII	» »
27 VII	» »
1 VIII	«Пустой» инъекционный физиологический раствор
5 VIII	Инъекция 28 единиц инсулина
10 VIII	То же
15 VIII	» »
23 VIII	» »
26 VIII	«Пустой» инъекционный физиологический раствор

Выдержки
Собака средняя упитанности
С 18/I 1950 г. без введения инсулина
С 23/I по 28/I, 29/I, 30/I
После введения физиологического раствора — никаких явлений гиперинсулинизма не было.

Таблица 18

Дата исследования	Условия опыта	Содержание глюкозы в крови в мг %					
		до введения инсулина или физиологического раствора	после введения инсулина или физиологического раствора через:				
			15 мин.	30 мин.	45 мин.	60 мин.	120 мин.
6/VII 1949 г.	Инъекция 16 единиц инсулина подкожно	78	68	45	—	36	23
11/VII	То же	83	74	65	56	39	30
15/VII	» »	76	63	43	—	43	32
19/VII	» »	81	67	47	47	42	35
23/VII	» »	80	72	47	42	42	42
27/VII	» »	81	65	33	29	29	24
1/VIII	«Пустой» укол — инъекция физиологического раствора	91	82	77	72	77	77
5 VIII	Инъекция 16 единиц инсулина подкожно	93	69	51	43	40	41
10/VIII	То же	91	72	49	40	39	36
15/VIII	» »	82	62	47	45	—	34
23/VIII	» »	87	78	66	37	—	30
26/VIII	«Пустой» укол — инъекция физиологического раствора	79	74	67	61	61	77

Выдержки из протокола опыта № 18 (табл. 19)

Собака средней упитанности, вес 10 кг.

С 18/I 1950 г. по 22/I 1950 г. включительно ежедневно с двухчасовым промежутком определялась концентрация глюкозы в крови без введения инсулина (контроль).

С 23/I по 1/II 1950 г., т. е. в течение 10 дней, вводилось по 10 единиц инсулина под кожу в область бедра. Сахар крови определялся через день, а именно: 23/I, 25/I, 27/I, 29/I и 31/I.

После введения инсулина у животного наблюдались характерные симптомы гиперинсулинизма: сонливость, вялость и обильное слюноотделение. Особая вялость отмечалась после введения инсулина 27/I, 28/I, 29/I, 30/I и 31/I.

«Пустой» укол — введение физиологического раствора — производился дважды — 2/II и 3/II — без звонка. В этом опыте условным

Дата исследования	Условия опыта	Содержание глюкозы в крови в мг%					
		до введения инсулина или физиологического раствора	после введения инсулина или физиологического раствора через:				
			15 мин.	30 мин.	60 мин.	90 мин.	120 мин.
18/I 1950 г.	Норма (контроль без инсулина)	84	90	78	74	86	79
19/I	То же	82	80	69	69	93	71
20/I	» »	89	76	71	79	—	81
21/I	» »	—	87	88	100	94	77
22/I	» »	73	70	—	—	69	—
23/I	Инъекция 10 единиц инсулина подкожно	84	83	74	66	64	60
24/I	То же	Сахар не определялся					
25/I	» »	94	73	52	42	36	42
26/I	» »	Сахар не определялся					
27/I	» »	77	70	52	48	48	38 ¹
28/I	» »	Сахар не определялся					
29/I	» »	96	91	52	29	31	36 ¹
30/I	» »	Сахар не определялся					
31/I	» »	79	58	42	29	28	26 ¹
1/II	» »	Сахар не определялся					
2/II	«Пустой» укол — инъекция физиологического раствора	99	84	93	103	91	79
3/II	То же	108	107	97	98	103	95
5/II	Контроль — без введения инсулина	87	89	78	71	77	68
6/II	То же	93	102	97	99	109	94

¹ В эти дни после введения инсулина у собаки отмечались легкие подергивания передних конечностей, которые продолжались от 5 до 10 минут.

раздражи
тор. Пос
гиперинсу
Конц
15, 30, 60
ческого Р
Резу
табл. 19.

Как
тах на
лекторн
В то вр
всех ж
уровня
симптом
и обил
жителя
полност
дении
не мог
собак
кемиче
нехарак
мальны

При
уровня
физиоло
с ампл
у норм
и 16)
торном
инъекци
уменьш
ном вве
по мере
же доз
и позж
симптом
шимся
Нед
собака
следова
ными

раздражителем были обстановка введения инсулина и болевой фактор. После введения физиологического раствора никаких симптомов гиперинсулинизма не наблюдалось.

Концентрация сахара в крови определялась до введения и через 15, 30, 60, 90 и 120 минут после введения инсулина или физиологического раствора.

Результаты исследований на этой собаке приведены в табл. 19.

Как видно из прилагаемых табл. 17, 18 и 19, в опытах на собаках нам не удалось получить условнорефлекторным путем сколько-нибудь выраженный эффект. В то время как после подкожного введения инсулина у всех животных наблюдалось значительное падение уровня глюкозы, сопровождавшееся характерными симптомами гиперинсулинизма — сонливость, вялость и обильное слюноотделение, после условного раздражителя — звонка и «пустого» укола — эти симптомы полностью отсутствовали. Ни в одном опыте при введении физиологического раствора вместо инсулина мы не могли заметить каких-либо изменений в поведении собак по сравнению с исходным состоянием. Гипогликемические сдвиги, наблюдаемые в отдельных опытах, нехарактерны, так как они укладываются в рамки нормальных физиологических колебаний.

При сравнении величины снижения или повышения уровня глюкозы в крови, наблюдаемой после введения физиологического раствора (условный раздражитель), с амплитудой колебания концентрации сахара в крови у нормальных собак в течение 2—4 часов (табл. 14, 15 и 16) весьма трудно сделать вывод об условнорефлекторном гипогликемическом эффекте. При повторных инъекциях инсулина отмечается более значительное уменьшение концентрации сахара, чем при однократном введении этого гормона. Необходимо отметить, что по мере увеличения количества инъекций одной и той же дозы инсулина иногда через 5—10 дней, а иногда и позже, у животных отмечается значительное усиление симптомов гиперинсулинизма по сравнению с имевшимся в начале инсулинизации.

Недостаточно отчетливые результаты, полученные на собаках, побудили нас провести серию аналогичных исследований на кроликах, являющихся более чувствительными к инсулину, нежели собаки.

Для характеристики поведения кроликов после введения инсулина, а также инъекции физиологического раствора (условный раздражитель) приводим краткие выдержки из протоколов некоторых опытов, проведенных на кроликах.

Выдержки из протокола опыта № 24 (табл. 20)
Кролик (серый), вес 2,30 кг. Хорошая упитанность.
Опыты проводились на протяжении 28 дней — с 25/V по 21/VI 1950 г.

Вначале изучались нормальные колебания уровня сахара в крови, до введения инсулина.

Через 5 подкреплений электрического звонка введением инсулина производился «пустой» укол (впрыскивался физиологический раствор).

Таблица 20

Дата исследования	Условия опыта	Содержание глюкозы в крови в мг %			
		до введения инсулина или физиологического раствора	после введения инсулина или физиологического раствора через:		
			30 мин.	60 мин.	120 мин.
25/V 1950 г.	Норма (контроль) без инсулина	107	113	116	109
27/V	То же	110	114	112	103
29/V	» »	116	109	—	118
31/V	Инъекция 4 единиц инсулина подкожно	114	80	72	—
2/VI	То же	109	85	73	68
5/VI	» »	115	80	73	65
7/VI	» »	110	73	64	58 ¹
9/VI	» »	108	68	60	53 ¹
11/VI	«Пустой» укол — инъекция физиологического раствора	106	110	100	95
13/VI	Инъекция 4 единиц инсулина подкожно	101	80	63	58
15/VI	То же	105	84	58	—
17/VI	» »	109	78	56	50 ¹
19/VI	» »	107	75	58	54
21/VI	«Пустой» укол — инъекция физиологического раствора	105	103	110	108

¹ У кролика после введения инсулина отмечались судорожные подергивания конечностей и жевательных мышц.

После первого «пустого» укола продолжалось дальнейшее подкрепление звонка инсулином и через четыре повторных подкрепления второй раз впрыскивался физиологический раствор.

Инсулин вводился под кожу в количестве 4 единиц. При каждом введении у кролика через 45—60 минут возникали характерные явления гиперинсулинизма — вялость, неподвижность, а в отдельных случаях развивались судороги (в табл. 20 отмечено звездочкой).

При «пустых» уколах никаких явлений гиперинсулинизма не отмечалось.

Результаты опытов приведены в табл. 20.

Выдержки из протокола опыта № 38 (табл. 21)

Кролик (серый), вес 2,61 кг, хорошей упитанности.

Опыты проводились в течение 17 дней. Вначале, до впрыскивания инсулина, изучалось нормальное колебание уровня сахара в крови. После установления «нормы» в течение 8 дней ежедневно впрыскивалось под кожу по 2 единицы инсулина в сочетании с электрическим звонком и определялось количественное содержание сахара в крови. Через 8 подкреплений производился «пустой» укол (вводился физиологический раствор).

Таблица 21

Дата исследования	Условия опыта	Содержание глюкозы в крови в мг %			
		до введения инсулина или физиологического раствора	после введения инсулина или физиологического раствора через:		
			30 мин.	60 мин.	120 мин.
11/IV 1950 г.	Норма (контроль без инсулина)	115	110	113	120
13/IV	То же	107	107	103	104
17/IV	» »	116	116	116	113
18/IV	» »	120	—	112	121
19/IV	Инъекция 2,5 единицы инсулина подкожно	119	108	93	—
20/IV	То же	117	105	81	70
21/IV	» »	117	84	70	63
22/IV	» »	113	79	76	56
23/IV	» »	120	87	77	70
24/IV	» »	115	80	71	58
25/IV	» »	123	97	85	71
26/IV	» »	118	90	73	69
27/IV	«Пустой» укол—инъекция физиологического раствора	109	100	102	103

При введении инсулина через 30—45, а иногда через 60 минут у животного наступала вялость: кролик становился неподвижным и в таком состоянии находился в течение 1—1½ часов.

После «пустого» укола, т. е. введения физиологического раствора в сочетании со звонком, никаких явлений гиперинсулинизма не наблюдалось.

Влияние инсулина, а также «пустого» укола на уровень глюкозы отражено в табл. 21.

Как видно из материалов табл. 20 и 21, в этой серии опытов, проведенной на кроликах, нам также не удалось получить условнорефлекторную гипогликемию на инсулин (аналогичные результаты получены в опытах на других кроликах). У кроликов после введения физиологического раствора (условный раздражитель) ни в одном опыте не удалось наблюдать сколько-нибудь заметного снижения уровня сахара в крови по сравнению с исходной величиной.

Как видно из проведенных опытов на собаках и кроликах, после введения инсулина обнаруживалась значительная гипогликемия, сопровождавшаяся в некоторых случаях выраженными нервными расстройствами. Опыты по условнорефлекторной гипогликемии показали следующее. После ряда сочетаний условного раздражителя с введением инсулина под кожу применение одного лишь условного раздражителя («пустой» укол) в сочетании со звуком звонка, а также на обстановку, ни в одном опыте не вызвало сколько-нибудь заметных и характерных изменений. В этих опытах после «пустого» укола нервные расстройства полностью отсутствовали; что же касается уровня сахара в крови, то он в этих случаях почти всегда находился в пределах тех колебаний, которые у животных можно было обнаружить в нормальных условиях, о чем можно предположить по данным контрольных опытов.

2. Результаты исследований по условнорефлекторной гипогликемии на инсулин у психически больных

В оценке достоверности фактов получения гипогликемии, подобно инсулиновой, только условнорефлекторным путем клинические наблюдения, на наш взгляд, могут иметь решающее значение. Поэтому мы сочли необходимым провести исследования о возможности получения условнорефлекторной гипогликемии на инсулин у больных, лечившихся инсулиновыми шоками по поводу различных психических заболеваний. Разумеет-

ся, результаты наблюдений на больных с нарушенной функцией центральной нервной системы могут отличаться от данных, полученных на здоровых людях.

Исследования по условнорефлекторной гипогликемии на инсулин проводились у больных, находившихся на излечении в психиатрических клиниках Астраханского и Ивановского медицинских институтов (заведующие А. М. Халецкий и Г. И. Плессо).

Под наблюдением находилось 25 больных в возрасте от 19 до 47 лет; мужчин — 9, женщин — 16.

По характеру заболеваний больные распределились следующим образом: шизофрения (простая форма) — 12 человек, галлюцинаторно-параноидная форма — 5, кататоническая форма — 1, галлюцинаторно-параноидный синдром (органическое заболевание мозга — рассеянный склероз) — 2, депрессивно-параноидный синдром на почве хронической инфекции — 5 человек.

Методика исследований. Подкожная инъекция инсулина производилась утром, натощак. Введение инсулина начиналось либо с четырех, либо с 6 единиц (а в отдельных случаях с 5 единиц); в дальнейшем доза ежедневно увеличивалась на 4—6 единиц, вплоть до наступления шока. Общая продолжительность инъекций, а также наблюдений составляла от 35 до 45 дней, а в отдельных случаях и больше. Условным раздражителем для большинства больных являлась обстановка, подготовка к инъекции и болевой фактор — укол.

Все больные, подвергавшиеся шокотерапии, помещались в отдельную палату. В процессе лечения обслуживающий персонал не менялся (врач и сестра были закреплены за этими больными). Взятие крови и введение инсулина производились в определенные часы одним и тем же лицом.

В течение 2—3 дней через определенный промежуток времени до начала инсулиновой терапии у больных изучались нормальные физиологические колебания уровня сахара в крови. Исходная концентрация сахара устанавливалась в порции крови, взятой до введения инсулина. Гипогликемический эффект при инсулинизации определялся анализом сахара в порциях крови, полученных через 30, 60 и 120 минут после инъекции инсулина, а в некоторых случаях — через 60, 120 и 180 минут. В отдельных случаях производилось определение саха-

ра в крови после инсулинизации через 15, 30 и 60 минут. Инсулин вприскивался ежедневно. Кровь для определения концентрации сахара извлекалась 2 раза в неделю — по понедельникам и четвергам. После нескольких инъекций инсулина производилось вприскивание физиологического раствора. Кровь для анализа как после введения инсулина, так и после введения физиологического раствора бралась в одинаковые сроки. Концентрация сахара во всех случаях определялась в крови, взятой из мякоти пальца руки.

Для характеристики результатов клинических наблюдений приводим выдержки из историй болезни некоторых больных.

Выдержка из истории болезни больной К., 31 года. Диагноз — галлюцинаторно-параноидный синдром; органическое заболевание мозга — рассеянный склероз. Поступила в клинику 10/I 1950 г. Инсулинотерапия начата 20/II 1950 г.

Дата наблюдения	Количество введенного инсулина в единицах	Состояние больной
20, II 1950 г.	6	{ Самочувствие удовлетворительное После введения инсулина не предъявляет никаких жалоб
21/II	12	
22/II	18	{ Потливость, сонливость и другие симптомы гиперинсулинизма не отмечаются
23/II	24	
24/II	30	Жалуются на сердцебиение. Отмечается небольшая потливость
25/II	36	
27/II	38	Самочувствие удовлетворительное, сильно потеет
28/II	42	
1/III	48	Обильно потеет; жалоб не предъявляет
2/III		
		Жалуются на плохое самочувствие. Сильно потеет, вяла, сонлива
		Обильный пот. Отмечается значительная вялость и сонливость. Жалуются на недомогание и общую слабость
		Введен физиологический раствор
		Никаких жалоб нет. Самочувствие удовлетворительное. Заметна некоторая потливость всего тела
3/III	48	Жалуются на сердцебиение. Обильный пот. Отмечается некоторая оглушенность
4/III	54	
6/III	54	Обильный пот. Резко оглушена
7/III	54	
		Сильно потеет. Оглушена
		Обильный пот. Оглушена

Дата наблюдения	Количество введенного инсулина в единицах	Состояние больной
8/III	66	Отмечается небольшое потение. Не- сколько оглушена
9/III		Введен физиологический раствор Самочувствие удовлетворительное. Жа- лоб не предъявляет. Отмечается не- большая потливость
10/III	66	После введения инсулина в эти дни по- тела Жаловалась на плохое самочувствие. Была оглушена. Шока не было
11/III	66	
13/III	66	
14/III	66	
15/III	66	
16/III	66	
17/III	72	
18/III	72	Обильно потеет. Наступил шок
20/III	72	Обильно потеет. Наступил шок
		Обильно потеет. Сонлива. Резко оглу- шена. Шок не наступил
21/III		Введен физиологический раствор Самочувствие удовлетворительное. Ни- каких жалоб не предъявляет. Отме- чается общая потливость всего тела
	72	После введения инсулина в эти дни боль- ная обильно потела и каждый раз наступал шок
23/III	72	
24/III	72	
25/III	72	
27/III	72	
29/III	66	Отмечалась сильная потливость. Шок не наступал
30/III		Введен физиологический раствор Самочувствие удовлетворительное. Жа- лоб не предъявляет. Отмечается неко- торая потливость
31/III	66	После введения инсулина в эти дни, несмотря на ежедневное уменьшение дозы, обильно потела и ежедневно отмечалось наличие шоковых явлений
1/IV	66	
3/IV	66	
4/IV	66	
5/IV	54	
6/IV	48	
7/IV	42	
8/IV	36	
10/IV	30	
11/IV	24	

Дата наблюдения	Количество введенного инсулина в единицах	Состояние больной
12/IV 13/IV	18	Обильно потеет. Шока не было Введен физиологический раствор
14/IV	12	Самочувствие удовлетворительное. Жалоб не предъявляет. Отмечается небольшая потливость
1 /IV	6	Самочувствие удовлетворительное. Немного потеет. Отмечается сонливость Жалоб никаких не предъявляет. Самочувствие хорошее

Таблица 22

Дата исследования крови на содержание сахара	Условия наблюдений	Количество введенного инсулина в единицах	Содержание глюкозы в крови в мг%			
			до введения инсулина или физиологического раствора	после введения инсулина или физиологического раствора через		
				30 мин.	60 мин.	120 мин.
17/II 1950 г.	Норма (контроль, без введения инсулина)	—	82	98	92	—
18/II	То же	—	78	86	80	—
20/II	Инъекция инсулина	6	90	85	64	67
23/II	» »	24	94	80	57	63
27/II	» »	38	105	75	55	66
2/III	Инъекция физиологического раствора	—	91	95	93	91
6/III	Инъекция инсулина	54	100	75	41	35
9/III	Инъекция физиологического раствора	—	99	101	95	97
13/III	Инъекция инсулина	66	92	76	61	56
16/III	» »	66	96	74	38	31
20/III	» »	72	91	82	47	46
23/III	» »	72	88	80	30	27
27/III	» »	72	84	63	28	26
30/III	Инъекция физиологического раствора	—	90	93	98	88
3/IV	Инъекция инсулина	66	103	91	66	60
6/IV	» »	48	100	51	51	49
10/IV	» »	30	91	85	62	40
13/IV	Инъекция физиологического раствора	—	89	95	93	82
25/IV	Норма (перед выпиской больного) . .	—	69	89	82	82

Обобщенные результаты исследований больной по условнорефлекторной гипогликемии приведены в табл. 22.

Выписка из истории болезни больного И., 34 лет. Диагноз — шизофрения, простая форма. Поступил в клинику 8/III 1956 г. Инсулинотерапия начата 5/IV 1956 г.

Дата наблюдения	Количество введенного инсулина в единицах	Состояние больного
5/IV 1956 г.	8	Лежит молча, спокоен, временами улыбается
6/IV	14	Спокоен, никаких гипогликемических явлений нет
7/IV	20	Неразговорчив, малоподвижен, гипогликемических явлений нет
8/IV		Инсулин не вводился
9/IV	20	Заметна гиперемия лица, потливость
10/IV	26	Разговорчив; отмечается дрожание рук, обильное потоотделение
11/IV	30	Все время плачет, хочет видеть мать; обильное потоотделение
12/IV	36	Плачет; обильное потоотделение
13/IV	40	То же
14/IV	44	» »
15/IV		Инсулин не вводился
16/IV	44	Проявляет сильное беспокойство, стремится встать. Обильно потеет. Гиперемия лица. Через 3 часа после введения инсулина начал гримасничать и плакать
17/IV	48	Проявляет резкое двигательное беспокойство, кричит, плачет; обильное потоотделение
18/IV	52	Плачет, кричит, смеется. Через 3 часа после введения инсулина впал в бессознательное состояние
19/IV	56	Обильно потеет, плаксив; через 3 1/2 часа после введения инсулина наступила кома
20/IV	56	Обильно потеет, плачет и кричит. Заметно легкое подергивание мышц лица. Через 3 часа впал в кому
21/IV	54	После введения инсулина беспокоится, кричит. Через 3 1/2 часа впал в кому, обильное потоотделение
23/IV	50	Обильно потеет, проявляет двигательное беспокойство, гримасничает. Оглушен. Наблюдается прекоматозное состояние

Дата наблюдения	Количество введенного инсулина в единицах	Состояние больного
24/IV	52	Плачет, обильно потеет. Издаёт нечленораздельные звуки. Замётно подергивание мышц лица; через 4 часа наступила кома
25/IV	50	С утра плачет. При введении инсулина сопротивляется. Через 2 часа начал гримасничать, кричать. Через 3 часа 10 минут наступила кома
26/IV	48	Обильно потеет, гримасничает; через 2 часа было замётно подергивание мышц лица; через 2 часа 50 минут наступила кома
27/IV	46	Обильно потеет. Отмечается значительное слюноотделение. Через 2 часа 50 минут отмечались клонические судороги, больной впал в кому
28/IV	44	Спокоен. Через 2 часа после введения инсулина начал плакать, а через 3 часа 40 минут наступила кома
29/IV	40	Обильно потеет и выделяет большое количество слюны; через 3 часа 30 минут наступила кома
30/IV, 1/V и 2/V 3/V	30	Инсулин не вводился Обильно потеет, сонлив. Через 2 часа 50 минут впал в прекоматозное состояние
4/V		Введен физиологический раствор. Больной лежит спокойно. Никаких гипогликемических проявлений не отмечается, не потеет
5/V	34	Потеет. Замётно дрожание рук, много говорит
6/V		Инсулин не вводился
7/V	34	Лежит спокойно, потеет
8/V	30	Обильно потеет. Плачет и смеется. Через 3 часа 40 минут впал в коматозное состояние
9/V	34	Проявляет беспокойство, гримасничает, обильное слюноотделение. Через 2 часа 50 минут наступила кома
10/V	32	Шумлив, много говорит; обильное потоотделение, оглушен
11/V	32	Спокоен, часто улыбается, потеет
12/V	36	Обильно потеет, слегка оглушен
13/V		Инсулин не вводился
14/V	36	Спокоен, сонлив, слегка оглушен

Дата наблюдения	Количество введенного инсулина в единицах	Состояние больного
15/V	Дальнейшее введение инсулина прекращено. Больной выписался на следующий день, т. е. 16/V 1956 г.	Введен физиологический раствор. Больной лежит спокойно. Никаких гипогликемических явлений не отмечается.

Результаты исследования на этом больном приведены в табл. 23.

Таблица 23

Дата исследования крови на содержа- ние сахара	Условия наблюдений	Количество вве- денного инсулина в единицах	Содержане глюкозы в крови в мг %				
			до введения инсулина или физиологичес- кого раствора	после введения инсулина или фи- зиологического раствора через			
				30 мин.	60 мин.	120 мин.	180 мин.
13/IV 1956 г.	Инъекция инсу- лина	40	102	72	63	45	42
17/IV	То же	48	80	68	50	41	41
20/IV	» »	56	93	56	47	38	—
24/IV	» »	52	77	54	49	35	35
27/IV	» »	46	86	68	50	34	27
4/V	Инъекция физио- логического раствора	—	103	103	103	100	100
8/V	Инъекция инсу- лина	30 32	84 91	72 87	63 59	54 43	54 43
11/V	То же						
15/V	Инъекция физио- логического раствора	—	77	68	68	70	68

Результаты исследований по условнорефлекторной гипогликемии, проведенной на больной Л. Диагноз — шизофрения, простая форма

Таблица 24

Дата исследования крови на содержание сахара	Условия наблюдений	Количество введенного инсулина в единицах	Содержание глюкозы в крови в мг%			
			до введения инсулина или физиологического раствора	после введения инсулина или физиологического раствора через:		
				60 мин.	120 мин.	180 мин.
29/III 1950 г.	Норма (контроль, без введения инсулина)	—	100	98	102	96
1/IV	То же	—	99	99	102	95
3/IV	Инъекция инсулина	6	98	67	67	73
6/IV	То же	24	90	49	54	54
10/IV	» »	42	96	55	62	62
13/IV	Инъекция физиологического раствора	—	86	88	85	83
17/IV	Инъекция инсулина	54	92	39	39	41
20/IV	Инъекция физиологического раствора	—	81	86	81	82
24/IV	Инъекция инсулина	66	74	34	34	34
27/IV	То же	66	81	76	72	76
4/V	» »	66	92	36	36	36
8/V	» »	66	83	40	38	36
11/V	Инъекция физиологического раствора	—	75	65	66	65
15/V	Инъекция инсулина	54	80	68	66	60
18/V	Инъекция физиологического раствора	—	72	77	70	70
22/V	Инъекция инсулина	54	95	48	37	37
2/5V	Инъекция физиологического раствора	—	93	93	93	98
29/V	Инъекция инсулина	48	82	59	48	37
1/IV	Норма (перед выпиской больной)	—	86	87	84	87

Результаты исследований

Дата исследования крови на содержание сахара

9 IV 1950

10/IV

11/IV

12/IV

13/IV

14/IV

16/IV

17/IV

18/IV

19/IV

20/IV

21/IV

22/IV

23/IV

24/IV

25/IV

26/IV

27/IV

Из

после

большой

жающей

инъекции

Ко

чувств

введен

вала

и с. в.

Таблица .25

Результаты исследований по условнорефлекторной гипогликемии, проведенной на больной Л. Диагноз — шизофрения, простая форма

Дата исследования крови на содержание сахара	Условия наблюдений	Количество введенного инсулина в единицах	Содержание глюкозы в крови в мг %			
			до введения инсулина или физиологического раствора	после введения инсулина или физиологического раствора через:		
				60 мин.	120 мин.	180 мин.
9/IV 1951 г.	Инъекция инсулина	6	81	65	63	65
10/IV	То же	12	—	—	—	—
11/IV	» »	18	—	—	—	—
12/IV	» »	24	80	60	55	50
13/IV	» »	32	72	48	43	39
14/IV	» »	36	—	—	—	—
16/IV	» »	36	85	54	50	45
17/IV	» »	36	—	—	—	—
18/IV	» »	36	—	—	—	—
19/IV	» »	36	75	52	44	40
20/IV	Инъекция физиологического раствора	—	72	78	83	83
21/IV	Инъекция инсулина	36	—	—	—	—
22/IV	То же	36	—	—	—	—
23/IV	» »	36	75	53	44	40
24/IV	» »	36	—	—	—	—
25/IV	» »	36	—	—	—	—
26/IV	» »	36	73	42	35	33
27/IV	Инъекция физиологического раствора	—	70	85	73	75

Из приведенных клинических наблюдений видно, что после «пустого» укола нам не удалось наблюдать у большинства больных характерных изменений, приближающихся к тем, какие наблюдались у больных после инъекции инсулина.

Концентрация сахара в крови, которая служит самым чувствительным индикатором реакции организма на введение инсулина, после «пустого» укола не обнаруживала заметных сдвигов, а наблюдаемое в отдельных слу-

чаях некоторое снижение уровня глюкозы в крови не выходит за пределы нормальных физиологических колебаний. У ряда больных отмечалась некоторая потливость после «пустого» укола, что, возможно, является проявлением условнорефлекторной реакции. Однако нам не удалось получить полной картины инсулинового синдрома условнорефлекторным путем (табл. 24, 25).

В литературе опубликован ряд работ по получению условных рефлексов при сочетании введения инсулина с индифферентным раздражителем. В этих работах приводятся доказательства в пользу того, что такая временная связь образуется очень легко, проявляется беспробойно и весьма отчетливо. Например, в работе В. А. Савченко сообщается, что условнорефлекторным путем удалось получить более выраженную гипогликемию, чем во время предварительных опытов с инсулином. В этом отношении показательным является один из опытов В. А. Савченко, во время которого под влиянием только индифферентного раздражителя концентрация сахара снизилась до 11 мг%. Если принять во внимание, что эти анализы производились без предварительного удаления сопутствующих редуцирующих веществ, то отсюда следует, что под влиянием условного раздражителя глюкоза полностью исчезла из крови. К этому следует добавить, что такие весьма эффективные результаты автор получил уже после четырех сочетаний индифферентного раздражителя с безусловным раздражителем. Аналогичные результаты приводит В. Б. Егян. Следует также отметить, что хотя в работах других авторов столь резкие эффекты не описываются, однако и в них отсутствуют указания на трудности и неудачи, которые имели место при образовании условного рефлекса на инсулин.

Приступая к выполнению этой серии опытов, мы с возможной тщательностью воспроизводили методику опытов В. А. Савченко, применяли такое же количество сочетаний, впрыскивали приблизительно такие же дозы инсулина и т. д. Равным образом методика наших исследований, выполненных в психиатрических клиниках, в основном совпадала с таковой Ю. А. Поворинского и Т. В. Строкиной. Однако наши опыты дали иные результаты. В хронических экспериментах, выполненных на собаках, в 3 опытах мы получили ясно выраженный

отрицательная гипогликемия «пустым» уколом наблюдения гипогликемический физиологический Недостаток

ты, получение произвести, как изучении и с типной методикой эксперименты на вполне совпадают вызвать скорей кривой под этом следует путем введения ших не только нервные расстройства гипогликемический

Объектом психиатрической шоковая те сопровождается потением, с коматозным

На этой психической инсулинорефлекторной При этом иные и посл больных, х наблюдались дует отметить потение.

Таким образом находятся в В. Б. Егян С. П. Позд др. Можно гаются ре авторов. О

отрицательный результат. Даже минимально выраженная гипогликемия не была обнаружена в опытах с «пустым» уколом. У трех других собак после «пустого» укола наблюдались незначительные сдвиги в сторону гипогликемии, которые укладывались в рамках обычных физиологических колебаний.

Недостаточно отчетливые и сомнительные результаты, полученные в опытах на собаках, побудили нас произвести аналогичные исследования на кроликах, которые, как известно, являются лучшим объектом при изучении и стандартизации инсулина. В условиях однотипной методики были произведены хронические эксперименты на 8 кроликах. Результаты исследований были вполне совпадающие — ни в одном из опытов не удалось вызвать сколько-нибудь заметного снижения сахарной кривой под влиянием условного раздражителя. При этом следует отметить, что подкрепление производилось путем введения значительных доз инсулина, вызывавших не только резкую гипогликемию, но и выраженные нервные расстройства, столь типичные для инсулиновой гипогликемии.

Объектом наших исследований были больные психиатрической клиники, которым применялась инсулин-шоковая терапия. Как известно, этот метод терапии сопровождается выраженной гипогликемией, обильным потением, сонливостью, возбуждением, а в дальнейшем коматозным состоянием.

На этой группе больных, подвергавшихся систематической инсулинизации, нам также не удалось условно-рефлекторным путем вызвать отчетливую гипогликемию. При этом не были обнаружены сколько-нибудь заметные и последовательные изменения в общем состоянии больных, хотя бы частично напоминающие те, которые наблюдались при подкреплении инсулином. Однако следует отметить, что в отдельных случаях имело место потение.

Таким образом, результаты наших исследований не находятся в согласии с тем, о чем сообщается в работах В. Б. Егян, И. Я. Малевой, Ю. А. Поворинского, С. П. Поздняковой, В. А. Савченко, Т. В. Строкиной и др. Можно ли считать, что нашими опытами опровергаются результаты исследований упомянутых выше авторов. Отнюдь нет. Мы можем лишь сказать, что в

наших опытах не получены убедительные данные, подтверждающие работы названных исследователей.

Нам не удалось после нескольких сочетаний впрыскивания инсулина с индифферентным раздражителем получить у подопытных животных, а также у людей условнорефлекторную ясно выраженную гипогликемию. Обнаруженные незначительные сдвиги в сторону гипогликемии не дают основания присоединиться к мнению о бесперебойном, демонстративном и быстром образовании условной связи на индифферентный раздражитель после предварительного введения инсулина. В связи с этим возникает вопрос о том, какова возможная причина этих диаметрально противоположных результатов.

Как известно, И. П. Павловым было высказано мнение о том, что «бесчисленные колебания как внешней, так и внутренней среды организма, отражаясь каждое в определенных состояниях нервных клеток коры больших полушарий, могут сделаться отдельными условными раздражителями». Это мнение, высказанное в общих чертах, оказалось весьма плодотворным и положило начало учению о кортико-висцеральной регуляции.

Проблема влияния коры больших полушарий на деятельность внутренних органов получила широкую разработку в трудах К. М. Быкова и других исследователей, которые в разнообразных вариантах убедительно показали возможность образования условных рефлексов на интерорецептивные раздражители. Учение о кортико-висцеральной регуляции послужило толчком к дальнейшим исследованиям в области изучения механизма образования условных рефлексов на автоматические раздражители. Исходной точкой для этих работ явились опыты Н. А. Подкопаева, который еще в 1914 г. предпринял первую попытку выработать условный рефлекс на автоматический раздражитель (апоморфин).

Мы считаем, что всей совокупностью этих работ предрешен принципиально и в положительной форме вопрос о том, можно ли на базисе безусловнорефлекторной инсулиновой реакции образовать условный рефлекс. В настоящее время нет оснований к тому, чтобы сомневаться в положительном решении этого вопроса после того, как возможность образования условных кортико-висцеральных рефлексов окончательно решена. Можно считать установленным, что фи-

зические и
среды, дейс
при опреде
нию времен
раздражен
лишь, при
жителей мо

Утвержда
диной и др
дозе инсу
также при
и беспере
рефлекса и
В. А. Кры
к изучению
дражители
никают со
в исследов
киной и др
ными пол
рефлексов

Извест
зуемые на
иметь не
тер. В ч
«к внутрен
гумораль

Хорош
попытки
ную апом
была впе
в которой
рефлекса
требует о
лий. Как
202 сов
звучание
апоморф
причем
дышала,
флектор
автор, о
лишь 2—

зические или химические раздражители внутренней среды, действующие на окончания чувствующих нервов, при определенных условиях могут привести к образованию временных связей так же, как это имеет место при раздражении экстерорецепторов. Неясным остается лишь, при каких условиях на базе гуморальных раздражителей может быть образована временная связь.

Утверждение ряда авторов (В. А. Савченко, Н. С. Сединой и др.) о том, что при любых условиях, при любой дозе инсулина и разных количественных сочетаниях, а также при любых интервалах между сочетаниями легко и бесперебойно происходит образование условного рефлекса на инсулин, мы считаем неправильным. Опыты В. А. Крылова и Н. А. Подкопаева, проложившие путь к изучению условных рефлексов на автоматические раздражители, убеждают нас в этом. В связи с этим возникают сомнения, в какой мере методика, примененная в исследованиях В. А. Савченко, Н. С. Сединой, Т. В. Строкиной и других авторов, находится в согласии с основными положениями павловского принципа условных рефлексов.

Известно, что условнорефлекторные реакции, образуемые на базе автоматических раздражителей, могут иметь не только положительный, но и тормозной характер. В частности, И. П. Павлов говорил о том, что «к внутренним раздражителям торможения принадлежит гуморальный элемент».

Хорошей иллюстрацией к этому положению являются попытки разных авторов получить условнорефлекторную апоморфинную рвоту. Как известно, такая попытка была впервые предпринята в работе Н. А. Подкопаева, в которой было установлено, что образование условного рефлекса на апоморфин происходит крайне медленно и требует от исследователя большой настойчивости и усилий. Как об этом пишет Н. А. Подкопаев, только «после 202 совпадений тона с актом рвоты изолированное звучание тона — без предварительного впрыскивания апоморфина — дало впервые явное слюноотечение, причем собака облизывалась, беспокоилась и тяжело дышала, высунув язык». Что же касается условнорефлекторной рвоты, то, как об этом вскользь упоминает автор, он наблюдал ее в дальнейшем у этой собаки лишь 2—3 раза.

В опытах В. А. Крылова, посвященных изучению того же вопроса, было установлено, что апоморфин, минимальные дозы которого легко вызывают у собак безусловную рвоту, не приводит к образованию условнорефлекторной рвоты.

Ф. Г. Дубинину после тщательного исследования этого вопроса в различных вариантах удалось выяснить причину отрицательных результатов при попытках образовать условный рефлекс на апоморфин. Ф. Г. Дубинин выяснил, что апоморфин действует угнетающе на рвотный центр и что это действие, по-видимому, развивается в форме запредельного торможения. В связи с этим он приходит к заключению, что «условный рефлекс на апоморфин образуется в исключительных условиях, когда еще отсутствует угнетающее действие на рвотный центр и последний функционирует нормально». Развивая это положение, автор считает, что условнорефлекторную рвоту можно получить только путем установления правильных интервалов между отдельными сочетаниями и при соответствующей дозировке применяемого медикаментозного вещества.

Приведенные разногласия по вопросу о возможности образования условного рефлекса на апоморфин весьма поучительны. Они говорят о том, насколько трудно подобрать оптимальные условия, необходимые для выработки условного рефлекса на автоматический раздражитель, и вместе с тем показывают, как один и тот же раздражитель в зависимости от дозы и продолжительности интервала может давать то положительный, то отрицательный эффект.

Кроме того, существует ряд условий, обязательных для образования временных связей. Первым и основным из них является совпадение во времени действия индифферентного агента с действием безусловного раздражителя. И. П. Павлов неоднократно отмечал ведущее значение этого первостепенной важности фактора, обеспечивающего временное замыкание связи в коре головного мозга.

Мы подробно останавливаемся на нем только потому, что, по нашему мнению, указанное важнейшее условие не всегда соблюдается (да и с трудом, по-видимому, может соблюдаться) в работах по образованию временных связей на действие гуморальных раздражителей.

В частности, мы считаем, что нарушение этих условий имеет место во всех известных нам работах по образованию условной связи на инсулиновую гипогликемию. Необходимо учесть, что не все медикаментозные вещества, а также гормоны вызывают существенные сдвиги в момент введения их в организм. Так, например, реакция на адреналин или на ацетилхолин обнаруживается сразу после введения или даже в момент введения этих веществ в организм. В этих условиях легко обеспечить условия «встречи» или «совпадение во времени» условного и безусловного раздражителей. Однако другие вещества (например, половые гормоны, инсулин) вызывают заметные сдвиги лишь спустя более или менее продолжительный срок после их введения в организм. В частности, существенные изменения после впрыскивания инсулина обнаруживаются по меньшей мере спустя 15—20 минут, а нередко (в зависимости от дозы или способа введения) значительно позже. В связи с этим возникает вопрос: не следует ли стремиться к тому, чтобы индифферентный раздражитель совпадал во времени с началом реакции, т. е. с моментом, когда имеется достаточно сильный очаг возбуждения, но не с начала введения гормона, т. е. с моментом, когда отсутствует сильный (или даже слабый) очаг возбуждения.

Вместо ответа на этот вопрос посмотрим как эту задачу решил Н. А. Подкопаев при выработке условного рефлекса на автоматический раздражитель. Методика опытов Н. А. Подкопаева следующая. Для опытов служила собака (кличка Ада) с хронической фистулой *gl. parotis*, которой производилось подкожное впрыскивание апоморфина... Путем предварительных опытов было установлено, что у данной собаки рвота наступает через $5\frac{1}{2}$ —6 минут, причем через $2\frac{1}{2}$ —3 минуты после впрыскивания начинается период *pausea* — слюнотечение, беспокойство, учащение дыхания и т. п. Опыты состояли в том, что через 2 минуты после впрыскивания апоморфина начинал звучать тон органной трубы определенной высоты, и звучание это продолжалось во все время *pausea* и периода рвоты, заканчиваясь одновременно с последней.

В лаборатории И. П. Павлова был решен вопрос о том, следует ли сочетать индифферентный раздражитель с моментом введения апоморфина или, напротив,

с моментом реакции на апоморфин, т. е. с тем моментом, когда «индифферентное раздражение, достигнув больших полушарий мозга, находит в нервной системе очаг сильного возбуждения» (И. П. Павлов).

Нам кажется, что методика, применявшаяся в работах В. Б. Егян, В. А. Савченко и др., вряд ли была удачной. Во всяком случае, трудно понять, каким образом при данной методике могла происходить «встреча» условного раздражения с очагом сильного безусловного возбуждения.

Мы не сомневаемся в возможности выработать условный рефлекс при помощи автоматических раздражителей. Эта возможность была впервые доказана 40 лет назад в лаборатории И. П. Павлова и в дальнейшем была в различных вариантах подтверждена в работах К. М. Быкова и др.

Руководствуясь принципиальными положениями И. П. Павлова, следует считать, что достаточно значительные колебания внутренней среды, происходящие под влиянием любых фармакологических или гормональных агентов, «отражаясь каждое в определенных состояниях нервных клеток коры больших полушарий, могут сделаться отдельными условными раздражителями». В этом отношении инсулин не может составлять исключения. Мы считаем, что результаты, полученные нами при попытке образовать временную связь на инсулин, имеют ограниченное значение. Они лишь показывают, что повторяя методику, описанную в работах В. А. Савченко, Т. В. Строкиной и др., не удастся получить сколько-нибудь убедительные положительные результаты. Очевидно, исход этих опытов зависит от точного соблюдения общих условий выработки временных связей: совпадение во времени, определенная продолжительность интервалов, достаточное количество сочетаний, доза применяемого раздражителя и т. п.

Противоречивые результаты по выработке условного рефлекса на инсулин объясняются трудностями соблюдения принципов, указанных И. П. Павловым при выработке условнорефлекторного эффекта на автоматический раздражитель.

Открытие в науку о жизни способствует жизни многих диабетом.

Получение стороннее из степени расщепленной прак

В настоящем публикуется лина на ор

Основной дований являюной нервной и, в частности мического сил из представля использованы наш взгляд, о стемы в про введении ин

Экспериментальных, позвол система не Центры голо ют на непосред введении но показыва которые тог создать в иибудь заме дение живо

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Открытие инсулина является выдающимся вкладом в науку о жизни. Применение этого гормона в медицине способствует сохранению трудоспособности и продлению жизни многих миллионов людей, страдающих сахарным диабетом.

Получение инсулина в кристаллическом виде и всестороннее изучение биологической роли в значительной степени расширили показания к применению его в лечебной практике.

В настоящее время ежегодно в различных журналах публикуется большое количество работ о влиянии инсулина на организм человека и животных.

Основной задачей наших экспериментальных исследований являлось стремление выяснить роль центральной нервной системы в механизме действия инсулина, в частности, в возникновении и развитии гипогликемического синдрома при гиперинсулинизме. Как видно из представленных материалов, с этой целью нами были использованы различные методики, позволяющие, на наш взгляд, определить участие центральной нервной системы в проявлении нервного симптомокомплекса при введении инсулина.

Экспериментальные данные, полученные на животных, позволяют утверждать, что центральная нервная система не является местом приложения инсулина. Центры головного и продолговатого мозга не реагируют на непосредственное подведение инсулина. Опыты с введением этого гормона в боковой желудочек наглядно показывают, что даже огромные концентрации его, которые только при этом способе введения можно создать в ликворных путях, не оказывают сколько-нибудь заметного влияния на общее состояние и поведение животного. При этом в ослабленной форме

проявляется не только гипогликемия, но и нервные расстройства. Эти опыты убеждают в том, что оптимальные условия для развития инсулинового синдрома создаются тогда, когда инсулин вводят в организм подкожно или внутривенно, но не субокципитально и не через боковые желудочки мозга.

Эти результаты приобретают тем большее значение, если учесть, что при введении инсулина в большую цистерну и в особенности в желудочки мозга в ликворе создается исключительно высокая концентрация его, превышающая в десятки раз то, что может иметь место в крови при внутривенной инъекции этого гормона. Кроме того, нами показано, что в спинно-мозговой жидкости, извлеченной спустя 3 часа после субокципитального введения, можно обнаружить достаточно большое количество инсулина. Таким образом, при введении инсулина в ликворную систему мозга нервные центры не только подвергаются непосредственному воздействию огромной концентрации гормона, но и остаются под этим воздействием на протяжении нескольких часов. Несмотря на это инсулиновый эффект наступает замедленно. Этот факт можно объяснить только тем, что нервные центры весьма резистентны к действию этого гормона.

Заслуживает внимания и тот факт, что при подведении инсулина к нервным центрам сдвиги в обмен углеводов в мозгу не обнаруживаются. Нами установлено, что после введения значительных количеств инсулина в большую цистерну потребление сахара мозгом и содержание гликогена в нем продолжают оставаться на исходном уровне. Очевидно, инсулин не оказывает непосредственного влияния на обмен углеводов в центральной нервной системе. Вполне возможно, что углеводный обмен мозга осуществляется без участия инсулина.

Ряд авторов считает, что местом первичного действия инсулина являются нервные центры, и тем самым приписывают этому гормону роль автоматического раздражителя. Однако мы считаем, что инсулин не является автоматическим раздражителем центров, регулирующих обмен углеводов. Относительно громоздкая молекула инсулина не проникает по ту сторону капилляров мозга. По-видимому, инсулин, выделяемый поджелудочной железой или же вводимый в организм извне,

в нормальном
контакт с ин
жет выпол
последних.

Таким
рименталь
нить выде
механизме
гуморально
головного
не имеет м
при участ
возникает
инсулина
адекватным
значительн
«перифери

Роль це
делов в ра
лении нерв
становится
полученны
больших п
ном выкли
ляторных
тоном и
полушарий
проявляет
зывает, чт
вляться бе
стволовой
утвержда
нижележа
ную регу
введение
вопрос: м
инсулинов
кортикаль
тить отр
показыва
ная систе
томически
ниях взаи

в нормальных условиях не приходит в непосредственный контакт с нервными центрами и по этой причине не может выполнять роль автоматического раздражителя последних.

Таким образом, на основе полученных нами экспериментальных фактов возникает необходимость изменить выдвигаемое рядом авторов представление о механизме действия инсулина. По нашему мнению, гуморальное воздействие инсулина на нервные центры головного и продолговатого мозга ограничено или совсем не имеет места. Инсулиновый синдром, развивающийся при участии центральной нервной системы, отнюдь не возникает вследствие непосредственного воздействия инсулина на нервные центры. Инсулин не является адекватным раздражителем нервных центров, которые значительно менее чувствительны к его действию, чем «периферия».

Роль центральной нервной системы и ее высших отделов в развитии инсулиновой гипогликемии и в проявлении нервного симптомокомплекса в значительной мере становится понятной при анализе результатов опытов, полученных на животных при удалении у них коры больших полушарий головного мозга и медикаментозном выключении активной деятельности высших регуляторных центров. Мы доказали, что при медикаментозном и хирургическом выключении коры больших полушарий головного мозга инсулиновая гипогликемия проявляется в полной мере. Этот факт наглядно показывает, что инсулиновая гипогликемия может осуществляться безусловнорефлекторным путем за счет участия стволовой части мозга. Полученные данные позволяют утверждать, что у животных с выключенной корой центры нижележащих отделов мозга обеспечивают нормальную регуляцию гликемии и стереотипно реагируют на введение инсулина. В связи с этими фактами встает вопрос: может ли при наличии функционирующей коры инсулиновый эффект возникать без участия аппаратов кортикальной коррекции? На этот вопрос нужно ответить отрицательно. Данные современной физиологии показывают, что во всех отправлениях организма нервная система выступает как единое целое, отдельные анатомические части которого находятся в сложных отношениях взаимосвязи и взаимозависимости. Кора и центры

мозгового ствола представляют лишь части единой регуляторной системы, в которой коре принадлежит ведущая роль. И. П. Павлов указывал, что «...большие полушария, так сказать, для подкорковых центров не только тонко и широко анализируют и синтезируют как внешний, так и внутренний мир животного, но и постоянно корректируют их косность. И тогда только важная для организма деятельность подкорковых центров оказывается в должном соответствии с жизненной обстановкой животного. Но и обратное влияние подкорковых центров на большие полушария отнюдь не менее существенно, чем полушарий на них. Деятельное состояние больших полушарий постоянно поддерживается благодаря раздражениям, идущим от подкорковых центров». Из этого положения вытекает, что нормальное поведение человека и высших животных, висцеральные функции управляются и регулируются корой головного мозга и аппаратом ближайшей к ней подкорки. Только за счет корректирующей роли кортикальных механизмов важная для организма деятельность подкорковых центров приобретает достаточную подвижность, обеспечивающую гармоническое уравнивание организма с внешней средой. В этом аспекте становится понятным механизм инсулинового эффекта, который столь отчетливо обнаруживается у животных с временно исключенной корой, а развитие инсулиновой гипогликемии у децеребрированных собак и кроликов является, по нашему мнению, бесспорным доказательством того, что этот эффект осуществляется безусловнорефлекторным путем при участии центров стволовой части мозга.

Давая такую трактовку результатам собственных исследований, мы считаем необходимым отметить, что этим не исключается участие коры в развитии нервного синдрома при гиперинсулинизме. Тот факт, что после медикаментозного исключения коры инсулиновый эффект осуществляется за счет деятельности центров стволовой части мозга, не дает права утверждать, что при наличии функционирующей коры этот эффект также осуществляется без участия последней.

В связи с этим следует подчеркнуть, что в неповрежденном организме подкорковые центры, как правило, не имеют самостоятельного значения. Кортикализация при-

вела к деавтономизации центров нижележащих уровней центральной нервной системы. Этот один из важнейших принципов павловской физиологии находит свое полное приложение в рассматриваемом нами явлении. Наши опыты достаточно хорошо показывают, что инсулиновый эффект у децеребрированных и нормальных животных все же протекает по-разному. Также несколько иное развитие получает этот эффект в условиях наркотического выключения кортикальных механизмов. И в том, и в другом случае обнаруживается вмешательство кортикальных механизмов в работу относительно инертных подкорковых центров. При наличии функционирующей коры отчетливо выступают не только инсулиновая гипогликемия, но и характерные нервные расстройства.

Все же нужно отметить, что подчинение субкортикальных центров мозговой коре вряд ли полностью лишает их самостоятельности. По нашему мнению, это соподчинение, проявляющееся в форме деавтономизации нижележащих центров, имеет не столько статический, сколько динамический характер. Вряд ли всегда и везде кора головного мозга, которая «держит в своих руках все внутреннее хозяйство организма», непосредственно вмешивается в это хозяйство. При этом необходимо отметить, что отдельные авторы, в частности Э. Ш. Айрапетянц, утверждают, что «автономных от коры реакций в организме нет, они всегда и непременно, нормально или патологически кортикализуются». С этим утверждением Э. Ш. Айрапетянца нельзя согласиться. Как справедливо указывает А. Г. Иванов-Смоленский, у новорожденных нервная регуляция физиологических функций совершается без сколько-нибудь существенного участия мозговой коры. У взрослых высших позвоночных животных и людей в глубоком и крепком физиологическом сне сложные вегетативные и метаболические процессы также происходят почти без всякого вмешательства со стороны кортикальной регуляции, так как кора находится в состоянии общего сонного торможения.

Как известно, универсальное правило деятельности нервной системы (на любом этапе филогенетического развития) состоит в том, что «каждый регулирующий аппарат в целом организме работает в зависимости от вышестоящего аппарата» (К. М. Быков). Этому правилу

в полной мере подчиняется также центральная нервная система высших позвоночных животных, обладающих развитыми дистантными рецепторами и развитой корой. У них все центры нижних уровней находятся под контролем кортикальных механизмов или, как об этом говорит А. Ф. Самойлов, «на эту машину безусловных рефлексов накладывается власть гемисфер».

Таким образом, общая черта во взаимодействии различных отделов центральной нервной системы состоит в том, что «рефлексы и рефлекторные аппараты низших этажей используются ради и в интересах осуществления рефлекторных актов более высокого этажа» (А. А. Ухтомский).

Отсюда следует, что при наличии «повода» кора неограниченно вмешивается во внутреннее хозяйство организма, используя при этом готовые, филогенетически более древние аппараты субкортикальных уровней. При этом, указывает А. А. Ухтомский, приходит рефлекс более высокого уровня не иначе, как используя предыдущие рефлекторные выработки, но уже независимо от прежних и до этого столь обязательных аргументов рефлекторного вызывания тех же реакций с низших этажей».

В случае выключения деятельности коры больших полушарий головного мозга (нормальный сон, наркотическое торможение и др.) или же при отсутствии стимула для непосредственной корковой регуляции центры стволовой части мозга, очевидно, могут успешно координировать вегетативные функции организма, находясь под влиянием древних, но до сих пор безусловно обязательных для адекватных восприятий рецепций. С этой точки зрения мы рассматриваем и механизм стереотипной гипогликемической реакции на введение инсулина у животных с выключенной корой полушарий головного мозга.

То, что не только инсулиновый эффект, но и нормальная регуляция сахара в крови могут осуществляться за счет деятельности центров нижележащих уровней, наиболее наглядно выявляется в опытах на декортицированных животных. У собак и у кроликов после удаления коры больших полушарий головного мозга концентрация глюкозы в крови не выходит за пределы возможных физиологических колебаний. Этот вывод находит под-

тверждение в высказываниях И. П. Павлова. Демонстрируя собаку без полушарий, И. П. Павлов подчеркивал, что такое животное долго живет и, следовательно, «располагает огромной массой деятельности, необходимой для существования», и что такая собака может жить и без коры больших полушарий головного мозга. При этом, обращая внимание на поведение животного, он указывал: «...дышит эта собака правильно, испражняется правильно, температуру она поддерживает нормальную. Следовательно, масса внутренних функций у нее на надлежащей высоте, и что касается внутренних отношений, то, очевидно, большие полушария здесь совершенно не нужны; собака может обойтись и без них».

Однако возникает вопрос: как осуществляется регуляция уровня сахара в крови у нормальных животных, при наличии интактной коры? Какова роль коркового аппарата в регуляции уровня сахара в крови? При наличии интактной деятельности коры регуляция концентрации глюкозы крови, очевидно, происходит в той или иной мере при ее участии. Это утверждение становится более понятным, если учесть то обстоятельство, что глюкоза является важнейшим энергетическим материалом для всех без исключения тканей и органов. В этой связи небезынтересными являются представления А. А. Ухтомского о роли коры головного мозга в регуляторных процессах. А. А. Ухтомский считает, что «... на коре по преимуществу лежит острая задача статического управления всеми имеющимися в организме средствами и возможностями для срочного выдвижения их по поводу очередных изменений и сигналов среды». С этой точки зрения чрезвычайно интересным, как нам кажется, является представление о том, что кортикальные механизмы, по-видимому, пользуются готовыми, всегда действующими аппаратами регуляции углеводного обмена, расположенными в нижележащих этажах головного мозга. Однако необходимо выяснить, является ли многообразная и грандиозная по содержанию деятельность коры настолько безграничной, что она полностью подменяет другие древние механизмы регуляции висцеральных функций, или же она ограничивается вмешательством в деятельность подкорковых регуляторов лишь при наличии «повода» к этому вмешательству? Известно, что поводом для коркового вмешательства в деятель-

ность висцеральных органов в основном служат афферентные импульсы, поступающие в центральную нервную систему либо от внешних, либо от внутренних воспринимающих приборов. Этот взгляд, основанный на рефлекторной теории, объясняет и регуляторную реакцию нервных центров на текущие изменения как во внешней, так и во внутренней среде. Следует также помнить, что кора головного мозга может получать сигналы регуляции висцеральных функций от интерорецепторов не при всех условиях. Как указывал И. П. Павлов, в подавляющем большинстве случаев сигналы поступают в нижележащие отделы и, по-видимому, там служат стимулом для безусловнорефлекторной регуляции. На примере проприоцептивной чувствительности И. П. Павлов считал, что импульсы с мышц не всегда доходят до корковых центров, а в значительнейшей их части они идут в низшие отделы мозга. «Если бы центростремительные импульсы... от всех движений, которые мы исполняем, действительно текли в достаточной степени в большие полушария, то при их массе они являлись бы огромной помехой для сношения коры с внешним миром, почти исключали бы эту их главнейшую роль» (И. П. Павлов).

Если распространить это важное положение И. П. Павлова на интерорецепцию, то окажется, что не все афферентные импульсы от внутренних органов доходят до коры, а, поступая в центры низших уровней головного мозга, служат, по выражению И. П. Павлова, для саморегуляции и уточнения вегетативных функций. На этом основании мы считаем, что в обычных нормальных условиях саморегуляция концентрации сахара в крови может осуществляться таким же путем. Экспериментальной моделью такого рода саморегуляции является животное без коры больших полушарий головного мозга.

Таким образом, результаты наших исследований позволяют сделать следующие выводы:

1. Инсулин, вырабатываемый поджелудочной железой, а также вводимый извне, непосредственно действует на обмен углеводов периферической клетки. Он повышает клеточную проницаемость для глюкозы и способствует усиленному переходу сахара из внеклеточной среды внутрь клеток, в результате чего развивается

гипогликемия
клеточной прони-
заемности
изменения
ным патогенетиче-
ского синдрома
на в перифериче-
ских мышцах. Син-
дром, возника-
ющий на перифериче-
ском уровне при
потреблении
нервных про-
дуктов

Отсутствие
гипогликемии
при голодании
питания
гипоглике-
мического
уровня глюко-
зы

2. В осно-
ве нервного меха-
низма лежат
только на те-
рмодинамиче-
ские процессы,
как нервные
рефлексы, ко-
торые вызывают
внешнее выде-
ление глико-
гена, глико-
лиз не мо-
жет быть ос-
лаблен в
синдроме в
ментозном во-
збуждении

3. Инсулин
в своей, с
Поэтому п
выключения
полностью
могут де
достаточно
нала, то в
проявляется

4. Други
нация, гип
или ином
расстройств
гликемии
медикамен-

гипогликемия. Это тем более вероятно, что усиление клеточной проницаемости при действии инсулина доказано многими исследователями в опытах на различных изолированных органах и срезах. На наш взгляд, важным патогенетическим звеном в начальной фазе инсулинового синдрома является нарушение углеводного обмена в периферических клетках, главным образом печени и мышц. Снижение уровня сахара в циркулирующей крови, возникающее в результате воздействия инсулина на периферические клетки, сопровождается понижением потребления глюкозы мозгом и развитием характерных нервных проявлений.

Отсутствие нервных расстройств в начальной стадии гипогликемии объясняется тем, что нарушение углеводного питания мозга наступает не сразу, а по мере развития гипогликемии — при значительном снижении уровня глюкозы в крови.

2. В основе всего инсулинового синдрома лежит нервный механизм. Это положение распространяется не только на те изменения, которые внешне проявляются как нервные расстройства (судороги, адинамия, гипорефлексия, кома), но и на те, которые не имеют такого внешнего выражения (сдвиги концентрации сахара в крови, гликогена в печени и т. п.). По этой причине наркоз не может не оказывать влияния на развитие инсулинового синдрома. Однако не все компоненты этого синдрома в одинаковой мере изменяются при медикаментозном воздействии на центральную нервную систему.

3. Инсулиновые гипогликемические судороги в основе своей, очевидно, имеют кортикальный механизм. Поэтому после хирургического или медикаментозного выключения коры головного мозга судорожный эффект полностью отсутствует. Если же медикаментозное торможение деятельности корковых центров не оказывается достаточно глубоким, например при воздействии люминала, то в этом случае судорожный эффект полностью проявляется.

4. Другие инсулиновые «нервные» расстройства (адинамия, гиперрефлексия) безусловно протекают при том или ином участии корковых центров. Однако эти же расстройства обнаруживаются при инсулиновой гипогликемии у животных и после хирургического или медикаментозного выключения коры. Это дает основа-

ние полагать, что основное значение в механизме этой группы расстройств принадлежит подкорковым центрам головного мозга.

5. Регуляция уровня сахара у нормальных животных происходит при ведущем участии коры головного мозга. Результаты наших опытов дают основание утверждать, что этот отдел центральной нервной системы, по-видимому, наиболее чувствителен к обеднению крови сахаром. Но вместе с тем наши опыты наглядно показывают, что после медикаментозного выключения коры или удаления ее оперативным путем инсулиновая гипогликемия имеет место. Очевидно, основу механизма, регулирующего гликемию, составляют центры нижних отделов головного мозга, которые могут и без участия коры реагировать на введение инсулина в организм.

В настоящей работе мы отвели значительное место выяснению роли центральной нервной системы в механизме действия инсулина. На основе представленных материалов следует признать разрешенным ряд спорных вопросов, в частности вопрос о точке приложения действия инсулина, о значении отдельных частей нервной системы в регуляции углеводного обмена и роли последней в возникновении и развитии гипогликемического синдрома при гиперинсулинизме. Нами показана несостоятельность взгляда о первичном «нервном» действии инсулина, т. е. взгляда, согласно которому гормон, выделяемый поджелудочной железой под влиянием регулирующего действия центральной нервной системы, не продолжает это регулирующее воздействие, а снова действует на нервную систему и только после этого последняя оказывает влияние на периферические клетки. В действительности же, как это видно из наших данных, инсулин, продуцируемый поджелудочной железой под регулирующим влиянием нервной системы, продолжает свое действие, имея точку приложения на периферии. В связи с этим дальнейшее изучение проблемы механизма действия инсулина должно быть направлено на выяснение вопроса о том, каким образом этот гормон оказывает влияние на обмен углеводов в периферической клетке. Успешное решение этой задачи будет способствовать созданию единой биохимической теории действия инсулина и тем самым еще более широкому применению его в практической медицине.

Агала ро
содержа
юзного
2. 177-М
Адуиц Г.
него тор
безусло
нервной
ской СС
Айрапет
ды 15-го
посвящ
1952, ст
Акишин
зисы до
гормон
Алеутск
Дисс. к
Андреев
течение
биологи
Асратян
коры б
рально
Балон
раздра
И. П.
Баранов
лярный
дицины
Баранов
рушен
инсули
1948, 3
Бауман
целост
Баянду
росу о
леводн
кафед
тута.

ЛИТЕРАТУРА

- Агаларов А. Б. Действие гексеналового наркоза на изменение содержания глюкозы и гликогена в крови собак. Труды Всесоюзного общества физиологов, биохимиков и фармакологов, 1954, 2, 177-М, 177.
- Адунц Г. Т., Егян В. Б. и Оганесян А. С. Влияние внутреннего торможения на некоторые стороны углеводного обмена при безусловном раздражении инсулином. В кн.: Вопросы высшей нервной деятельности. Труды Института физиологии АН Армянской ССР. Ереван, 1952, 1, 49—71.
- Айрапетянц Э. Ш. К физиологии внутренних анализаторов. Труды 15-го совещания по проблемам высшей нервной деятельности, посвященного 50-летию учения акад. И. П. Павлова. М.—Л., 1952, стр. 135—156.
- Акишина Н. И. К вопросу о механизме действия инсулина. Тезисы докладов конференции по вопросу о механизме действия гормонов. Киев, 1957, стр. 4—5.
- Алеутская О. Н. К вопросу о механизме действия инсулина. Дисс. канд. Иваново, 1950.
- Андреева М. П. Действие наркотиков барбитуровой группы на течение инсулинной гипогликемии. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1942, 14, 3, 45—47.
- Асратян Э. А. Некоторые наблюдения над собаками, лишенными коры большого мозга. В кн.: Э. А. Асратян. Физиология центральной нервной системы. М., 1953, стр. 183—188.
- Балонов Л. Я. Условные сердечные рефлексы на автоматические раздражители у человека. Труды Института физиологии имени И. П. Павлова. М.—Л., 1954, 3, 349—354.
- Баранов В. Г. Влияние инсулиновых гипогликемий на контринсулярный механизм. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1942, 14, 1, 60—62.
- Баранов В. Г., Пышина С. П. и Сперанская Е. Н. О нарушении высшей нервной деятельности при экспериментальной инсулиновой гипогликемии. Физиологический журнал СССР, 1948, 34, 6, 665—672.
- Бауман Л. К. Об изменении углеводного обмена при нарушении целостности тканей головного мозга. Автореф. канд. дисс. М., 1952.
- Баяндуров Б. И. Трофическая функция головного мозга. М., 1949.
- Баяндуров Б. И., Фалеев А. В. и Ситникова Г. А. К вопросу о трофической функции головного мозга. Об изменении углеводного обмена у децеребрированных щенят. Сборник трудов кафедры нормальной физиологии Томского медицинского института. Томск, 1937, 1, 207—212.

- Беленков Н. Ю. К методике удаления коры больших полушарий (неокортекса) у кошек. Физиологический журнал СССР, 1954, 12, 230—232.
- Белова Н. А. Изменение реактивности организма животных в отношении инсулина в зависимости от функционального состояния центральной нервной системы. Сборник рефератов научных работ Дагестанского медицинского института. Махачкала, 1955, стр. 67—68.
- Березин А. И. О действии инсулина при наркозе. Медицинский журнал, 1952, 22, 6, 41—44.
- Березин А. И. О рефлекторном действии инсулина. Вопросы физиологии, 1953, 6, 83—101.
- Бернштейн А. Д. Материалы к биохимии обмена углеводов в центральной нервной системе. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1948, 25, 2, 69—70.
- Бернштейн А. Д. Экспериментальные факты, иллюстрирующие различные формы взаимосвязи нервных центров и периферии. Научные труды Ивановского медицинского института. Иваново, 1949, стр. 82—83.
- Бернштейн А. Д. и Кулакова А. В. Сравнительная скорость проникания из крови в спинномозговую жидкость глюкозы и сахарозы. Научные труды Ивановского медицинского института, 1946, стр. 47.
- Бернштейн А. Д. и Сокольский А. Т. К механизму гипогликемического шока. Сборник научных трудов Ивановского медицинского института (1942—1944). Иваново, 1945, стр. 57—59.
- Бернштейн А. Д., Алеутская О. Н. и Захаров С. В. Роль центральной нервной системы в развитии инсулиновой гипогликемии. Научные труды Ивановского медицинского института. Иваново, 1949, стр. 54—56.
- Бернштейн Ф. Я. Обмен веществ в организме и центральная нервная система. Успехи современной биологии, 1952, 31, 3, 367—383.
- Бернштейн Ф. Я. и Арсеньев К. А. Дальнейшие исследования по вопросу о влиянии солей брома на углеводный обмен. Сборник научных трудов Витебского медицинского института. Витебск, 1950, 3, 246—254.
- Боголепов Н. К. Коматозные состояния. М., 1950.
- Богомолец А. А. Кризис эндокринологии. М., 1927.
- Богомолец А. А. О вегетативных центрах обмена. М., 1928.
- Бочкарев П. В. Углеводный обмен, инсулин и диабет. М., Л., 1929.
- Бочкарев П. В. и Преображенский А. П. К анализу суточной реакции кроликов на инсулин. Вестник эндокринологии, 1927, 2, 4, 321—330.
- Браунштейн А. Е. Фиксация глюкозы клеточными элементами и роль ее в нормальном и патологическом механизме углеводного обмена. Врачебное дело, 1928; 23, 1889—1892; 1928, 24, 1979—1982.
- Брейтбург А. М. Элементы регуляции углеводного обмена (ре-зюме). Acta Medica URSS, 1939, 4, 598—599.

- Брейтбург А. М. Нейро-гуморальная регуляция процессов обмена веществ. Физиологический журнал СССР, 1940, 29, 1—2, 83—95.
- Брейтбург А. М., Зиберт А. С. и Ментова В. И. Элементы нейро-гуморальной регуляции процессов клеточного метаболизма. Сборник докладов VI Всесоюзного съезда физиологов, биохимиков и фармакологов. Тбилиси, 1937, стр. 224—228.
- Быков К. М. Кора головного мозга и внутренние органы. М.—Л., 1944.
- Валиахметов А. Ф. Материалы о патоморфологии ретикуло-эндотелиальной системы и аргирофильного вещества после экспериментального повреждения (экстирпации) полушарий большого мозга. Автореферат, канд. дисс. Уфа, 1953.
- Валуева Т. К. и Клименко К. С. О роли рецепторов мышц и сосудов в действии инсулина. В кн.: Механизм действия гормонов. Киев, 1959, стр. 153—155.
- Вангенгейм К. А. Итоги лечения шизофрении инсулиновой гипогликемией. В кн.: Вопросы терапии психических заболеваний. Свердловск, 1941, стр. 19—72.
- Вангенгейм К. А. и Маграчева Р. А. Лечение шизофрении инсулиновой гипогликемией и шоком. Советская психоневрология, 1937, 7, 23—32.
- Веллер Н. С. Влияние инсулина на переход сахара из артериальной крови в скелетную мускулатуру депанкреатизированных собак. Тезисы докладов на научной конференции по сахарному диабету и теории действия инсулина. Харьков, 1948, стр. 3—4.
- Веллер Н. С. Гипофиз и углеводный обмен. Ученые записки Украинского научно-исследовательского института экспериментальной эндокринологии. Харьков, 1949, 14, 62—71.
- Веллер Н. С. и Чарная П. М. Об интенсивности сахаропонижающего действия инсулина и о регуляторной реакции на инсулиновую гипогликемию у наркотизированных животных. Тезисы докладов Научной сессии по нервной регуляции функций эндокринных желез, посвященной 100-летию со дня рождения В. Я. Данилевского, Харьков, 1952, стр. 23—24.
- Веллер Н. С. и Чарная П. М. О роли центральной нервной системы в механизме диабетической гипергликемии и устранения инсулиновой гипогликемии. В кн.: Нервная регуляция эндокринных функций. Киев, 1959, стр. 113—121.
- Веллер Н. С., Чарная П. М. и Родкина Б. С. О центрально-нервном происхождении диабетической гипогликемии и регуляторной реакции на инсулиновую гипогликемию. Тезисы докладов совещания по кортикальной регуляции желез внутренней секреции. Л., 1953, стр. 21—22.
- Веллер Н. С., Генес С. Г., Родкина Б. С. и Чарная П. М. Роль нервной системы в развитии сахарного диабета. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1955, 1, 1, 77—84.
- Веллер Н. С., Генес С. Г., Карлинер С. Я., Чарная П. М. и Янкелевич Д. Е. О механизме действия инсулина. Доклады VII съезда физиологов, биохимиков и фармакологов. М., 1947, стр. 584—585.
- Веселкин Н. В. и Веселкина В. М. Образование гексозофосфата в работающей диабетической мышце, отравленной монофос-

- ацетатом. Физиологический журнал СССР, 1937, 22, 3—4, 300—304.
- Веселкина В. М. Влияние гормона поджелудочной железы на отложение гликогена в разных органах и тканях. Известия Научного института имени П. Ф. Лесгафта, Л., 1938, в. 3, 21—28.
- Виноградов В. В. и Горняк К. А. К вопросу об инсулярных гипогликемиях (островковые опухоли поджелудочной железы). Терапевтический архив, 1954, 26, 4, 81—88.
- Вишневский А. А. и Зимницкий В. С. К проблеме целостности животного организма. Казань, 1931.
- Владимиров Г. Е. Пути и методы исследования функциональной биохимии мозга. В кн.: Успехи биологической химии. М., 1954, 2, 51—65.
- Владимиров Г. Е. Функциональная биохимия мозга. М., 1954.
- Гаевская М. С. Углеводный обмен головного мозга и его связь с функциональным состоянием центральной нервной системы при угасании и восстановлении жизненных функций организма. В кн.: Биохимия нервной системы. Киев, 1954, стр. 151—161.
- Галкин В. С. Об изучении нервных механизмов физиологических и патологических реакций. В кн.: Механизмы патологических реакций, вып. 1—11, Л., 1939—1949.
- Галкин В. С. О наркозе. Киров, 1944.
- Гамрекелли Н. А. Гипогликемический синдром. Тбилиси, 1940.
- Ганжа Н. Д. Влияние инсулина на уровень сахара крови в период наркоза. Тезисы докладов XVI конференции научного студенческого общества Сталинского медицинского института. Сталино, 5, 1955, стр. 5.
- Ганжа Н. Д. Влияние инсулина на уровень сахара крови в период наркоза. Тезисы докладов студенческой научной конференции, посвященной 150-летию Харьковского медицинского института. Харьков, 1955, стр. 34—34.
- Гейслер Ф. К. К теории сахарного мочеизнурения. Русский врач, 1907, 6, 33, 1129—1132.
- Гельман Р. М. Влияние инсулина на окислительные процессы в мозгу. Сборник научных трудов Киргизского медицинского института. Фрунзе, 1950, 6, 21—22.
- Генес С. Г. Патогенез и лечение сахарного диабета. Харьков — Киев, 1944.
- Генес С. Г. О патогенезе сахарного диабета и о механизме действия инсулина. Тезисы докладов на научной конференции по сахарному диабету. Харьков, 1948, стр. 5—9.
- Генес С. Г. Инсулин и углеводный обмен. Успехи современной биологии, 1949, 27, 3, 443—460.
- Генес С. Г. Сахарный диабет. М., 1949.
- Генес С. Г. О центрально-нервном механизме действия гормонов. Успехи современной биологии, 1953, 35, 2, 229—256.
- Генес С. Г. Нервная система и внутренняя секреция. М., 1955.
- Генес С. Г. О физиологическом механизме происхождения инсулиновой гипогликемии. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1957, 3, 1, 3—9.
- Генес С. Г. Влияние инсулина на головной мозг. В кн.: Современные вопросы физиологии и патологии эндокринных желез. Харьков, 1959, стр. 34—36.

- Генес С. Г. Зависимость реактивности организма к инсулину от состояния органов внутренней секреции. Успехи современной биологии, 1959, 48, 2, 218—232.
- Генес С. Г. О патогенезе сахарного диабета. Казанский медицинский журнал, 1959, 6, 8—14.
- Генес С. Г. Современные данные о механизме действия инсулина. В кн.: Механизмы действия гормонов. Киев, 1959, стр. 75—87.
- Генес С. Г. Об инсулинорезистентности. Клиническая медицина, 1960, 38, 7, 27—35.
- Генес С. Г., Веллер Н. С. и Чарная П. М. О центрально-нервном происхождении гипергликемии при сахарном диабете и о ее значении в утилизации углеводов головным мозгом. Патологическая физиология и экспериментальная терапия, 1960, 4, 6, 34—39.
- Генес С. Г., Веллер Н. С., Карлинер С. Я. и Чарная П. М. О механизме действия инсулина на обмен сахара между кровью и органами. Врачебное дело, 1948, 3, 195—200.
- Генес С. Г., Веллер Н. С., Штеренсон Ф. Н. и Янкелевич Д. Е. О факторах, изменяющих реактивность диабетического организма. В кн.: Проблемы реактивности и шока. М., 1952, стр. 156—160.
- Генес С. Г., Левина В. Б., Чарная П. М. и Якушева Т. С. Об участии печени в углеводном обмене у здоровых и диабетических собак. Проблемы эндокринологии, 1940, 5, 2, 37—46.
- Генкин А. М. Влияние инсулино-глюкозотерапии на распределение гликогена между форменными элементами и плазмой крови при остром гепатите у детей. Педиатрия, 1939, 9—10, 3—4.
- Георгадзе В. Н. Действие наркотиков (гексенала, сульфата магния, хлоралгидрата), хлорида кальция и их комбинации на уровень сахара в крови. Фармакология и токсикология, 1950, 13, 5, 22—23.
- Георгиевская Л. М. О характере сахарной кривой у нормальных собак и у собаки, лишенной боковых полушарий головного мозга. Физиологический журнал СССР, 1936, 20, 5, 865—868.
- Гефтер Ю. М. Патология углеводного обмена. В кн.: Углеводы, химия углеводов и обмен углеводов. М.—Л., 1937, стр. 155—182.
- Глазов В. А. и Петров Ф. П. Влияние инсулина на нервную систему. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1911, 11, 3, 291—293.
- Гобронидзе Е. Г. О психопатологических сдвигах при инсулинотерапии шизофрении. Труды 3-го Всесоюзного съезда невропатологов и психиатров. М., 1950, стр. 384—387.
- Головин А. П. Методика перфузии желудочков мозга у собак. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1948, 26, 1, 68—70.
- Головин А. П. и Сергиевский М. В. Действие хлористых солей калия и кальция на дыхание и кровяное давление при перфузии их растворов через желудочки мозга (по методике Головина). Вопросы экспериментальной биологии и медицины, 1951, 1, 75—78.

- Городисская Г. Я. Некоторые черты химизма мозга и значение состояния организма. В кн.: Биохимия мозга. Горький, 1941, стр. 3—11.
- Гринев Д. П. К вопросу об окислительных процессах при экстирпации поджелудочной железы. Дисс. СПб., 1910.
- Губарева В. А. и Лерман И. А. О происхождении гипергликемии при действии больших доз хлоралгидрата. Физиологический журнал СССР, 1948, 34, 1, 119—121.
- Гулый М. Ф. К вопросу о механизме действия инсулина. Тезисы докладов конференции по вопросу о механизме действия гормонов. Киев, 1957, стр. 56—57.
- Гулый М. Ф., Дегтярь Р. Г., Сабалдырь А. Г. и Михайловская Л. А. Нарушение трикарбонового окислительного цикла при диабете и механизм действия инсулина. В кн.: Механизм действия гормонов. Киев, 1959, стр. 93—104.
- Држевецкая И. А. Влияние ганглиоблокирующих веществ на реактивность кроликов к инсулину. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1959, 5, 1, 8—16.
- Дрягалин Н. И. К вопросу о действии инсулина на животных различных типов. Русский физиологический журнал, 1930, 13, 1, 69—76.
- Егян В. Е. Влияние внутреннего торможения на количественные сдвиги глюкозы и восстановленного глутатиона в крови при безусловном раздражителе — инсулине. Автореф. дисс. канд. Ереван, 1955.
- Емельянов Н. А. К вопросу о влиянии инсулиновой гипогликемии на высшую нервную деятельность грызунов. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1959, 5, 1, 17—23.
- Жислин С. Г. К вопросу о нейро-гуморальной регуляции соматовегетативных функций. М., 1948.
- Закусов В. В. Фармакология нервной системы. Л., 1953.
- Залкинд Э. М. Первые впечатления о лечении шизофрении инсулиновым шоком. Невропатология и психиатрия, 1938, 7, 10, 125—126.
- Захаров С. В. Инсулиновый эффект при наркозе. Научные труды Ивановского медицинского института. Иваново, 1949, стр. 52—53.
- Захаров С. В. Влияние инсулина на уровень сахара в крови в условиях угнетения центральной нервной системы различными наркотиками. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1951, 5, 344—346.
- Захаров С. В. К вопросу о механизме действия инсулина. Сообщение 2. Влияние инсулина на уровень глюкозы в крови при удалении коры обоих полушарий головного мозга. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1952, 5, 34—37.
- Захаров С. В. Изменение уровня глюкозы в крови при подведении инсулина непосредственно к нервным центрам. Сообщение 3. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1953, 6, 29—33.
- Захаров С. В. К вопросу о роли центральной нервной системы в механизме действия инсулина. Тезисы докладов на объединенной сессии Всесоюзного и Украинского институтов эксперименталь-

- ной эндокринологии, посвященной 300-летию воссоединения Украины с Россией. М., 1954, стр. 45—46.
- Захаров С. В. К вопросу о роли коры больших полушарий головного мозга в возникновении и развитии гипогликемического синдрома при гиперинсулинизме. Журнал высшей нервной деятельности имени И. П. Павлова, 1955, 5, 3, 430—437.
- Захаров С. В. Инсулиновый эффект у новокаинизированных животных. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1960, 6, 2, 73—75.
- Зеленый Г. П. Собака без полушарий большого мозга. Труды Общества русских врачей в СПб., за 1911—1912 гг. СПб., 1912, 79, 50.
- Зеленый Г. П. Собака без полушарий большого мозга (2 собаки). Труды Общества русских врачей в СПб. СПб., 1912, январь — май, стр. 147.
- Зеленый Г. П. Результаты удаления мозговых полушарий. Медицинко-биологический журнал, 1930, 1—2, 3—18.
- Иваненко Е. Ф. и Войнар А. О. Влияние наркоза на углеводный обмен в мозгу по данным анализа притекающей и оттекающей крови. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1942, 14, 4, 25—27.
- Иванов-Смоленский А. Г. Очерки патофизиологии высшей нервной деятельности. М., 1949.
- Иванов-Смоленский А. Г. Учение И. П. Павлова и патологическая физиология. М., 1952.
- Игнатов А. А. Нейро-гуморальные и биохимические изменения при лечении шизофрении инсулиновым шоком и условнорефлекторное их закрепление. В кн.: Лечение шизофрении. Харьков, 1939, стр. 428—430.
- Ильин В. С. Об участии печени в развитии панкреатического диабета. Известия Научного института имени П. Ф. Лесгафта. Л., 1938, 21, 3, 187—193.
- Ильин В. С. Опыт по изучению механизма алиментарной гипергликемии. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1938, 6, 5, 571—572.
- Ильин В. С. и Титова Г. В. О механизме влияния инсулина на гексокиназную реакцию. Вопросы медицинской химии, 1956, 2, 3, 203—209.
- Ильин В. С. и Титова Г. В. О механизме гормональной регуляции гексокиназной реакции. В кн.: Механизм действия гормонов. Киев, 1959, стр. 88—92.
- Ильин В. С. и Трюфанов В. Ф. Включение S^{35} метионина в белки печени крыс с аллоксановым диабетом в условиях блока и «обхода» глюкокиназной реакции. Вопросы медицинской химии, 1960, 6, 4, 386—389.
- Ильин В. С. и Шаныгина К. И. О гормональной регуляции гексокиназной реакции в печени. Вопросы медицинской химии, 1960, 6, 3, 291—300.
- Казимирова З. Н. К вопросу о механизме действия инсулина при субокципитальном введении его в организм. Труды Ленинградского общества естествоиспытателей. Л., 1950, 69, 84—97.
- Казимирова З. Н. Участие органов в создании инсулиновой гипогликемии. В кн.: Биохимия и физиология. Л., 1952, стр. 19—37.

- Кан К. З. Влияние хронической инсулинизации на гистоструктуру гипофиза и некоторых других эндокринных желез. Проблемы эндокринологии, 1936, 5, 5—25.
- Карлик Л. Н. и Раппопорт А. Я. Сообщение 3. Реакция totally гипофизэктомированных, частично гипофизэктомированных и туберальных животных на инсулин. Архив патологической анатомии и патологической физиологии, 1936, 2, 2, 61—64.
- Карлик Л. Н. Роль гипофиза в физиологии и патологии в свете эксперимента. М.—Л., 1939.
- Кассиль Г. Н. Обмен веществ в центральной нервной системе. Успехи современной биологии, 1938, 3, 434—465.
- Клосовский Б. И. Развитие щенков с удаленными в первые дни после рождения полушариями мозга. Тезисы сообщений XV Международного физиологического конгресса. М.—Л., 1935, стр. 207—207.
- Клячко В. Р. О гипогликемическом синдроме. Клиническая медицина, 1952, 30, 3, 61—67.
- Коган В. М. Некоторые данные об инсулине: его приготовление и применение. Врачебное дело, 1923, 13—15, 322—328.
- Коган В. М. К вопросу о лечении диабета инсулином. Врачебное дело, 1924, 8—9, 458; Труды VII съезда российских терапевтов. М.—Л., 1925, стр. 357—358.
- Коган-Ясный В. М. Терапевтическое значение инсулина. Л., 1926.
- Коган-Ясный В. М. Диабет. Этиология. Патогенез. Клиника. Профилактическая терапия. Киев—Харьков, 1945.
- Коган-Ясный В. М. Сахарная болезнь. М., 1957.
- Коган-Ясный В. М. и Копелович М. А. Инсулин, история его открытия и 25-летний опыт применения его в клинике. Тезисы докладов на научной конференции по сахарному диабету и механизму действия инсулина. Харьков, 1948, стр. 21—22.
- Козлов В. И. и Милюшкевич Г. Ф. О повышении устойчивости к инсулину. В кн.: Механизмы патологических реакций. Л., 1950, 16—20, 161—164.
- Комиссаренко В. П. О патогенезе «инсулинового шока», 1943.
- Комиссаренко В. П. Введение в клинику заболеваний желез внутренней секреции. Киев, 1950.
- Комиссаренко В. П. Гормоны и обмен веществ в головном мозгу. В кн.: Современные вопросы эндокринологии. М., 1960, 1, 30—47.
- Комиссаренко В. П. и Марчук Р. Я. Влияние инсулина на обмен углеводов компонентов в мозговой и мышечной ткани. Проблемы эндокринологии, 1940, 5, 3, 28—35.
- Кончаловский М. П. и Золотарева Н. П. Сахарная болезнь, ее диагноз и лечение. М.—Л., 1928.
- Копелович М. А. Клиника гипогликемии. В кн.: Клиника эндокринных заболеваний. Харьков, 1936, 2, 43—56.
- Косяков К. С. Материалы к условнорефлекторному влиянию на уровень сахара в крови человека. Журнал высшей нервной деятельности имени И. П. Павлова, 1952, 2, 5, 709—714.
- Кочнева Н. П. и Лондон Е. С. Действие тиреотропного гормона передней доли гипофиза на инсулиногенную функцию поджелудочной железы и на инкрецию адреналина. Физиологический журнал СССР, 1937, 22, 3—4, 372—376.

- Коштойиц Х. С. Основы сравнительной физиологии, 1940, часть 1. М.—Л.
- Краснушкин Е. К. и Ханларян Г. М. Лечение шизофрении инсулиновым шоком. Советская психоневрология, 1937, 7, 5—22.
- Кроль Н. М. К генезу эмоциональных состояний при инсулинотерапии шизофрении и при воздействии других экзогенных вредностей. В кн.: Лечение шизофрении. Харьков, 1939, 155—161.
- Кроль О. Ф. и Чернова Л. М. К материалам по изучению углеводного обмена при лечении шизофрении инсулином. Сборник научных работ психиатрической клиники и психиатрических отделений Астраханской 1-й клинической больницы. Астрахань, 1941, 1, 144—148.
- Кузнецова В. И. Морфологическое исследование головного мозга при экспериментальной инсулиновой коме. В кн.: Вопросы клиники, патогенеза и лечения шизофрении. М., 1958, 632—644.
- Лазарев Н. В. Наркотики. Л., 1940.
- Лазарис Я. А. О роли задней доли гипофиза в регуляции углеводного обмена. Бюллетень Днепропетровского медицинского института, 1940, 7, 79—109.
- Левашов С. В. Из наблюдений над Diabetes mellitus. Архив биологических наук, 1904, 11, прилож., 55—67.
- Левин А. М. К вопросу о поджелудочной глюкозурии. Врач, 1890, 11, 40, 907—908.
- Левин Ф. Б. и Мамедова М. Б. О роли коркового механизма в регуляции сахара крови после введения инсулина у язвенных больных. Клиническая медицина, 1951, 29, 12, 54—58.
- Левкович Л. И. Действие химических веществ на организм при различных внешних температурах. Успехи современной биологии, 1948, 26, 3, 801—818.
- Лейбсон Л. Г. Чувствительность к инсулину в зависимости от типа высшей нервной деятельности. Тезисы докладов совещания по проблеме кортикальной регуляции желез внутренней секреции. Л., 1953, стр. 41—43.
- Лейбсон Л. Г. Изменение чувствительности к инсулину при повторном введении его собакам различного типа высшей нервной деятельности. В кн.: Труды Института физиологии имени И. П. Павлова. М.—Л., 1956, 5, 248—256.
- Лейтес С. М. Новые данные в учении о сахарном диабете. Клиническая медицина, 1950, 28, 1, 10—21.
- Лейтес С. М. Патологические особенности аллоксанового (островкового) диабета и их значение для проблемы патогенеза сахарного диабета. Успехи современной биологии, 1950, 29, 1, 21—46.
- Лейтес С. М. Влияние центральной нервной системы на гликемию и глюкозурию при экспериментальном диабете. В кн.: Тезисы докладов совещания по проблеме кортикальной регуляции желез внутренней секреции. Л., 1953, стр. 43—44.
- Лейтес С. М. Липокаин — второй гормон поджелудочной железы. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1955, 1, 1, 71—77.
- Лейтес С. М. Значение состояния обмена для характера и направленности действия гормонов. В кн.: Механизм действия гормонов. Киев, 1959, стр. 50—56.
- Лейтес С. М. Внепанкреатическая инсулиновая недостаточность и некоторые вопросы патологии обмена веществ при сахарном диабете.

- бете. В кн.: Современные вопросы эндокринологии. М., 1960, 1, 191—220.
- Лейтес С. М. и Павлов Г. Т. Нервная рецепция сонной артерии в механизме действия инсулина. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1951, 32, 5, 11, 376—380.
- Лейтес С. М. и Якушева Т. С. Роль нервной системы в компенсаторных процессах при инсулиновой гипогликемии. В кн.: Современные вопросы нервизма в физиологии и патологии. М., 1958, стр. 287—293.
- Лейтес С. М., Гольбер Л. М. и Поволоцкая Г. М. Об адекватной регуляции углеводного обмена при нагрузке глюкозой. В кн.: Регуляция жира-углеводного обмена. Харьков, 1940, стр. 232—238.
- Лейтес С. М., Павлов Г. Т. и Якушева Т. С. О роли центральной нервной системы в процессах саморегуляции гликемии. Тезисы докладов на научной сессии по нервной регуляции функций эндокринных желез, посвященной 100-летию со дня рождения акад. В. Я. Данилевского. Киев — Харьков, 1952, стр. 57—58.
- Лейтес С. М., Рабкина А. Е. и Смирнов Н. П. О роли альфа-клеток поджелудочной железы в регуляции гликемии и содержания гликогена в печени в норме и при экспериментальном диабете. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии. 1958, 4, 1, 54—68.
- Лепорский Н. И. Болезни поджелудочной железы. М., 1951.
- Лерман И. А. О действии наркотических и снотворных веществ на сахар крови. Фармакология и токсикология, 1942, 5.
- Лерман И. А. Влияние стволых и кортикальных снотворных на сахар крови. Сборник ученых трудов Башкирского медицинского института. Уфа, 1938, 1, 187—190, 5, 3—6.
- Лившин А. С. Гистопатология головного мозга при судорожных припадках, вызванных воздействием инсулина. Ученые записки Одесского научно-исследовательского психоневрологического института. Одесса, 1955, 2, 54—58.
- Личко А. Е. К клинко-физиологической характеристике коматозных состояний, вызванных введением инсулина. Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова, 1957, 57, 12, 1509—1516.
- Личко А. Е. Инсулиновые комы, 1962. М.
- Лондон Е. С. и Кочнева Н. П. Нервно-гуморальный механизм инкреции инсулина. За социалистическое здравоохранение Узбекистана, 1934, 3—4, 13—15.
- Лушникова Л. А. Коматозные состояния. М., 1958.
- Малева И. Я. Условнорефлекторная гипогликемия и ее клиническое значение. Клиническая медицина, 1951, 29, 9, 41—42.
- Малкин П. Ф. Некоторые итоги дальнейшего изучения вопросов патогенеза и терапии шизофрении. Советская психоневрология, 1938, 5, 20—33.
- Манойлова О., Уточникова Н. и Гордон А. Угледифосфорный обмен и влияние на него некоторых гормонов. Русский физиологический журнал, 1931, 14, 4—6, 309—319.
- Маньковский А. Ф. К микрофизиологии поджелудочной железы. Киев, 1900.

- Медведева Н. Б. Действие адреналина и инсулина на некоторых беспозвоночных. Медицинский журнал, 1936, 6, 2, 369—387.
- Медведева Н. Б. Кортикалин. Б. М., 1943.
- Медведева Н. Б. О реактивности к некоторым гормонам во время медикаментозного сна. Медицинский журнал, 1952, 22, 6, 29—29.
- Метт С. Г. К иннервации поджелудочной железы. Дисс. СПб., 1889.
- Миленушкин Ю. И. К вопросу о влиянии инсулина на низших животных. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1936, 2, 4, 319—322.
- Милюшкевич Г. Ф. Об углеводном обмене в наркозе, вызванном барбитуратами. В кн.: Механизмы патологических реакций. Л., 1949, 11—15, 87—103.
- Митюшов М. И. К вопросу о корковой регуляции внутренней секреции поджелудочной железы. Труды Института физиологии имени И. П. Павлова. М.—Л., 1954, 3, 576—592.
- Митюшов М. И. Условнорефлекторная инкретия инсулина. Журнал высшей нервной деятельности имени И. П. Павлова, 1954, 4, 2, 206—212.
- Михайленко Т. И. Причины смерти больных сахарным диабетом. В кн.: Современные вопросы физиологии и патологии эндокринных желез. Харьков, 1959, стр. 100—101.
- Михнев А. Л. Некоторые спорные вопросы патогенеза сахарного диабета. Врачебное дело, 1951, 3, 211—218.
- Мищенко М. С. Возникновение и течение отравления, вызванного токсическими дозами инсулина, в условиях гипотермии. В кн.: Вопросы гипотермии в патологии. Киев, 1959, стр. 173—178.
- Мищенко Н. С. Изменения уровня сахара в крови под влиянием инсулина и адреналина при торможении и возбуждении центральной нервной системы. В кн.: Первая регуляция эндокринных функций. Киев, 1959, стр. 122—131.
- Мыш В. М. Панкреатический диабет, его патогенез и клиника. СПб, 1896.
- Насонов Б. А. и Лазарев Н. В. Об одном случае неблагоприятного исхода при лечении шизофрении инсулином. В кн.: Лечение шизофрении. Харьков, 1939, стр. 221—233.
- Нейман И. М. О гуморальной корреляции углеводного обмена у парабитических животных, лишенных поджелудочной железы или надпочечников. Программы и тезисы Всесоюзной конференции эндокринологов. М., 1935, стр. 80—81.
- Нейман И. М. Влияние инсулина на гликогенообразование в органах нормальных и раковых животных. Вопросы онкологии, 1936, 9, 176—185.
- Нейман И. М. и Синай А. Я. Тканевый обмен при введении глюкозы и инсулина. Советская хирургия, 1934, 7, 5, 751—754.
- Николаев Н. М. Регуляция обмена веществ и некоторые ее особенности в раннем детском возрасте. М., 1948.
- Николаев О. В. Гипогликемическая болезнь (гиперинсулинизм) и ее хирургическое лечение. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1958, 1, 79—94.
- Николаева М. И. К вопросу о локализации центрального действия наркотических и снотворных. Фармакология и токсикология, 1940, 3, 1—2, 38—46; 1943, 6, 2, 20—29.
- Николаев М. П. Учебник фармакологии, 1948, М.

- Оганесян С. С. Особенности действия инсулина в зависимости от его дозы. Известия Академии наук Армянской ССР, 1956, 9 № 2, 3—11.
- Оппель В. А. Вопросы эндокринологии. Врачебное дело, 1924, 20—23, 1197—1203.
- Павлов И. П. Ответ физиолога психологам. В кн.: И. П. Павлов. Полное собрание трудов. М.—Л., 1949, т. 3, 433.
- Павлов И. П. Современное объединение в эксперименте главных сторон медицины на примере пищеварения. В кн.: И. П. Павлов. Полное собрание трудов. М.—Л., 1949, т. 2, 336—365.
- Павлов И. П. Физиология центральной нервной системы. В кн.: И. П. Павлов. Полное собрание сочинений. М.—Л., 1952, 5, 447—482.
- Павлов И. П. Общая техника физиологических опытов и вивисекций. В кн.: И. П. Павлов. Полное собрание сочинений. М.—Л., 1952, т. 6, 355.
- Павлов И. П. Физиология больших полушарий головного мозга. В кн.: И. П. Павлов. Полное собрание сочинений. М.—Л., 1952, т. 5, 485—561.
- Павлов М. М. Изменения крови после удаления поджелудочной железы. Дисс. Харьков, 1913.
- Павлов М. М. Физиология и патология эндокринных желез. Л., 1958.
- Палладин А. В. Синтез и распад полисахаридов в головном мозгу. Физиологический журнал СССР, 1949, 35, 5, 596—603.
- Палладин А. В. Углеводный обмен в головном мозгу и его ферменты. Тезисы докладов юбилейной научной сессии, посвященной 100-летию со дня рождения акад. И. П. Павлова. М.—Л., 1949, стр. 91—93.
- Палладин А. В. Об обмене веществ в головном мозгу при торможении и возбуждении высшей нервной деятельности. Биохимия, 1952, 17, 4, 456—461.
- Палладин А. В. Итоги и задачи исследований в области биохимии головного мозга. В кн.: Биохимия нервной системы. Киев, 1954, стр. 7—24.
- Палладин А. В. Биохимические процессы в головном мозгу при различном функциональном состоянии. Тезисы докладов 8-го съезда физиологов, биохимиков и фармакологов. М., 1955, стр. 465—467.
- Палладин А. В. и Хайкина Б. И. Биохимия головного мозга. В кн.: Успехи биологической химии. М., 1954, 2, 27—50.
- Панисьяк В. И. Обмен веществ как единый процесс. Труды Смоленского медицинского института, Смоленск, 1948, 2, 27—34.
- Панкратов М. А. Наблюдения над кошками без больших полушарий. Известия Научного института имени П. Ф. Лесгафта. Л., 1938, 21, 1—2, 251—267.
- Периханянц Я. И. Об инсулине. Уральское медицинское обозрение, 1924, 3, 4—5, 1—13.
- Петрова А. Н. О нарушениях процессов углеводно-фосфорного обмена при сахарном диабете. В кн.: Углеводы и углеводный обмен в животном и растительном организмах. М., 1959, стр. 166—173.

- Поворинский Ю. А. Об условных гипогликемических реакциях в процессе применения инсулино-шоковой терапии при шизофрении. В кн.: Лечение шизофрении. Харьков, 1939, стр. 424—427.
- Поворинский Ю. А. Влияние на углеводный обмен амитал-нагрия и фенамина при состояниях, повышенной и пониженной нервной возбудимости. Тезисы объединенной научной сессии, посвященной памяти С. С. Корсакова. М., 1950, стр. 39—40.
- Поворинский Ю. А. и Японцев П. Я. Лечение шизофрении инсулином и попытка патофизиологического обоснования его. Архив биологических наук, 1940, 58, 2, 50—57.
- Подвысоцкий В. В. Новые данные о тончайшем строении поджелудочной железы. Киев, 1882.
- Позднякова С. П. Условнорефлекторные реакции на введении инсулина больным шизофренией. Труды Всесоюзной научно-практической конференции, посвященной 100-летию со дня рождения С. С. Корсакова. М., 1955, стр. 286—288.
- Полтырев С. С. Практическое руководство по физиологии животных. М.—Л., 1937.
- Попов Н. Ф. Исследования по физиологии коры головного мозга животных. М., 1953.
- Поспелов С. А. К вопросу о гиперинсулинизме. Терапевтический архив, 1936, 14, 1, 47—60.
- Поспелов С. А. Отличие комы гипергликемической от комы гипогликемической. Терапевтический архив, 1936, 14, 5, 866—870.
- Поспелов С. А. Патогенез гипогликемического синдрома. Труды факультетской терапевтической клиники I Московского медицинского института. М., 1940, стр. 167—175.
- Прохорова М. И. Обмен гликогена в головном мозгу. В кн.: Биохимия нервной системы. Киев, 1954, стр. 87—97.
- Прохорова М. И. и Тупикова З. Н. Интенсивность обмена углеводов в органах при различных функциональных состояниях организма. В кн.: Углеводы и углеводный обмен в животном и растительном организмах. М., 1959, стр. 120—129.
- Прохорова М. И., Казимирова З. Н. и Иваненко Э. Ф. Основные этапы углеводного обмена в животном организме по опытам на ангиостомических собаках. Сборник докладов VI Всесоюзного съезда физиологов, биохимиков и фармакологов. Тбилиси, 1937, стр. 591—596.
- Рапопорт-Чарная П. И. Влияние инсулина на некоторые стороны углеводного обмена в головном мозгу. Автореф. дисс. канд. Горький, 1952.
- Ратнер Я. А. Спонтанная гипогликемия и невропсихические расстройства. В кн.: Советская невропсихиатрия. Л., 1936, 1, 73—100.
- Рафики М. И. Изменения реакции животного после экстирпации коры головного мозга. Физиологический журнал СССР, 1936, 21, 5—6, 703—704.
- Розенталь И. С. Некоторые итоги пятилетней работы над проблемой связи функции коры с ее анатомической структурой. Тезисы докладов 9-го совещания по физиологическим проблемам. М.—Л., 1941, стр. 75—77.
- Ронин В. С. Роль центральной нервной системы в механизме действия инсулина. Тезисы докладов на объединенной сессии Всесоюзного и Украинского институтов экспериментальной эндокри-

- нологии, посвященной 300-летию воссоединения Украины с Россией. М., 1954, стр. 83—84.
- Савич В. В. Физиология эндокринной системы. В кн.: Основы эндокринологии под редакцией проф. А. А. Шерешевского, О. А. Степуна, А. В. Румянцева М.—Л., 1936, стр. 172—225.
- Савченко В. А. К механизму действия инсулина. В кн.: Механизмы патологических реакций. Киров, 1942, 4, 49—56.
- Савченко В. А. К механизму действия инсулина и адреналина (условнорефлекторные гипогликемия, глюкозурия и гипергликемия). Л., 1946.
- Самойлов А. Ф. Работы Р. Магнуса и его лаборатория в Утрехте. В кн.: А. Ф. Самойлов. Избранные статьи и речи. М.—Л., 1946, стр. 113—148.
- Саргин К. Д. Биологическая оценка лекарственных веществ. М.—Л., 1938.
- Саркисов С. А., Хачатурян А. А. и Чернышев А. С. Неврологические и морфологические изменения при экстирпации коры полушарий большого мозга. Невропатология и психиатрия, 1940, 9, 6, 89—101.
- Сахаров Г. П. и Даненков Я. С. О парадоксальном действии инсулина. Вестник эндокринологии, 1925, 1, 4, 309—318.
- Седина Н. С. Еще раз о механизме действия инсулина. В кн.: Механизмы патологических реакций. Л., 1950, 16—20, 365—372.
- Сергиевский М. В. Дыхательный центр млекопитающих животных и регуляция его деятельности. М., 1950.
- Серейский М. Я. Эндогенно-экзогенные образования при гипогликемических состояниях. Советская психоневрология, 1937, 8, 116—120.
- Серейский М. Я. и Зак Н. И. Методическое письмо по вопросам инсулиновой терапии психических заболеваний. М., 1956.
- Серова А. И. Условнорефлекторная гипогликемия у психически больных. Журнал невропатологии и психиатрии имени С. С. Корсакова, 1954, 54, 9, 764—766.
- Сибиркин Н. В. и Колесникова Н. И. Об условнорефлекторном лечении инсулином. Тезисы докладов на научной конференции Ленинградского института усовершенствования врачей. Л., 1954, стр. 84—86.
- Сиротинин Н. Н. Патология печени. В кн.: Руководство по патологической физиологии. Под ред. А. А. Богомольца. М.—Л., 1936, 3, 471—550.
- Соболев Л. В. К морфологии поджелудочной железы при перевязке ее протока, при диабете и некоторых других условиях. Дисс. СПб., 1901.
- Соболев Л. В. Zur normalen und pathologischen Morphologie der inneren Secretion der Bauchspeicheldrüse. Arch. pathol. Anat. u. Physiol., 1902, 168, 91.
- Соколов В. О поджелудочной железе в различных фазах ее деятельности. Дисс., СПб., 1883.
- Сокольская А. Т. К механизму синтеза гексозомонофосфорной кислоты. В кн.: Механизмы патологических реакций. Л., 1941, 3, 63—67.
- Соркин Е. М. Клиника и терапия диабета. В кн.: Клиника эндокринных заболеваний. Харьков, 1936, 1, 71—93.

Сперианс
нов из
1959, с
Ставрак
ных ф
лудочн
Стацен
сулинс
Совещ
ней се
Степпу
В кн.:
1937, с
Степпу
щего с
п. spla
Строки
больш
зиоло
Строки
ковой
Тарака
инсул
гическ
124—
Толсто
лечен
терап
193.
Третья
ших
жив а
Улезко
поко
Ухтом
А. А
Ухтом
А.
Федор
ры
ски
Федор
Дис
Федор
193
Феще
и г
Вит
Фром
леч
Фурс
гол
ни
8, 5
13 с. в.

- Сперанская Е. Н. О роли печени в механизме действия гормонов на организм. В кн.: Механизм действия гормонов. Киев, 1959, стр. 43—49.
- Ставраки В. Е. Материалы к изучению некоторых ферментативных функций в животном организме в связи с удалением поджелудочной железы. Дисс. СПб., 1914.
- Стаценко Н. И. К исследованию условной гипогликемии при инсулиновой терапии психических заболеваний. Тезисы докладов Совещания по проблеме кортикальной регуляции желез внутренней секреции. Л., 1953, стр. 59—60.
- Степпун О. А. Гормональная регуляция углеводного обмена. В кн.: Углеводы, химия углеводов и углеводный обмен. М.—Л., 1937, стр. 183—198.
- Степпун О. А. и Валедниская Л. К. О действии регулирующего обмена гормона передней доли гипофиза при перерезанных п. splanchn. Вестник эндокринологии, 1935, 5, 1—3, 486—489.
- Строкина Т. В. Об условных реакциях, полученных при помощи больших доз инсулина. Тезисы докладов 9-го Совещания по физиологическим проблемам. М.—Л., 1941, стр. 80—81.
- Строкина Т. В. Условные и безусловные реакции при инсулиновой терапии. Автореф. дисс. канд. М., 1953.
- Тараканов Е. И. Морфологические данные о механизме действия инсулинового шока при шизофрении. Сборник трудов по патологической анатомии психических и нервных болезней. М., 1939, 5, 124—143.
- Толстоухова Л. И. Материалы о гуморальных изменениях при лечении шизофрении инсулиновой гипогликемией. В кн.: Вопросы терапии психических заболеваний. Свердловск, 1941, стр. 149—193.
- Третьяков Д. Тонкое строение остатка мозга у собаки без больших полушарий, оперированной проф. Г. Зеленым. Русский архив анатомии, гистологии и эмбриологии, 1925, 4, 2, 19—44.
- Улезко К. О. О строении поджелудочной железы при условиях ее покоя и деятельности. Врач, 1883, 4, 21, 323—324.
- Ухтомский А. А. Очерк физиологии нервной системы. В кн.: А. А. Ухтомский. Собрание сочинений. Л., 1954, т. 4.
- Ухтомский А. А. Система рефлексов в восходящем ряду. В кн.: А. А. Ухтомский. Собрание сочинений. Л., 1954, 5, 228—231.
- Федоров И. И. Где место воздействия инсулина: нервные центры или периферические клетки? В кн.: Механизмы патологических реакций. Л., 1940, 2, 18—29.
- Федоров И. И. О центральном управлении обменом веществ. Дисс. докт. Л., 1941.
- Федоров П. С. К клинике гиперинсулинемии. Врачебная газета, 1931, 8, 585—592.
- Фещенко Г. А. и Беляев П. М. Условнорефлекторная гипер- и гипогликемия. Труды Витебского медицинского института. Витебск, 1939, 2, 7—12.
- Фромгольд Е. Е. О некоторых затруднениях, возникающих при лечении инсулином. Советская клиника, 1938, 5—8, 787—794.
- Фурсиков Д. С. Последствия удаления коры одного полушария головного мозга у собак. Русский физиологический журнал имени М. М. Сеченова, 1925, 8, 1—2, 80—83; 1925, 8, 1—2, 117; 1925, 8, 5—6, 231.

- Хавин И. Б. Сахарный диабет. В кн.: Руководство по клинической эндокринологии. Под ред. Е. А. Васюковой. М., 1958, стр. 181—220.
- Хайкина Б. И. Обмен фракций гликогена головного мозга при различных состояниях организма. В кн.: Углеводы и углеводный обмен в животном и растительном организмах. М., 1959, стр. 130—139.
- Целибеев Б. А. Патогенез возбуждения при инсулинотерапии и борьба с ним. Автореферат дисс., канд., 1958. Москва.
- Цукерштейн Е. И. Сахарный диабет. М.—Л., 1931.
- Чалисов М. А. и Скуинь Э. Я. Некоторые вопросы активной терапии психозов в свете данных изучения нарушений углеводного обмена в головном мозгу. Труды 3-го Всесоюзного съезда невропатологов и психиатров. М., 1950, стр. 375—378.
- Часовников С. О строении и функциональных изменениях клеток поджелудочной железы. Варшава, 1900.
- Черкасова Л. С. и Мережинский М. Ф. Сравнительная оценка метаболических нарушений при экспериментальном травматическом и инсулиновом шоке. В кн.: Проблемы реактивности и шока. М., 1952, стр. 344—348.
- Чернышев А. С. О некоторых особенностях архитектонических изменений коры большого мозга при экстирпациях. Вопросы нейрохирургии, 1941, 5, 5—6, 55—61.
- Черняковский Е. Г. К вопросу о дуоденальном диабете. Киев, 1910.
- Шабад Ц. И. По вопросу о панкреатическом сахарном мочеизнурении. Дисс. М., 1895.
- Шабаш А. Л. Проблемы гистохимического исследования гликогена нормальной нервной системы. М., 1949.
- Шаныгина К. И. О влиянии введения инсулина на активность гексокиназы печени голодающих кроликов. Ежегодник Института экспериментальной медицины АМН СССР за 1958 г. Л., 1959, стр. 179—182.
- Шаныгина К. И. О влиянии инсулина на активность гексокиназы печени кроликов с аллоксановым диабетом. Ежегодник Института экспериментальной медицины АМН СССР за 1958 г. Л., 1959, стр. 183—187.
- Шапот В. С. О природе особой чувствительности головного мозга к кислородной недостаточности. Успехи современной биологии, 1952, 34, 2, 244—267.
- Шерешевский Н. А. Центральная-нервная (корковая) регуляция деятельности эндокринных желез и перспективы дальнейшего развития эндокринологии на основе физиологического учения акад. И. П. Павлова. Клиническая медицина, 1951, 29, 5, 7—12.
- Шерешевский Н. А. и Могильницкий Б. Н. О влиянии инсулина на инкреторную систему. Медико-биологический журнал, 1928, 5, 36—42.
- Шерешевский Н. А., Могильницкий Б. Н., Горяева А. В. К патологии и патологической анатомии инсулинового отравления. Терапевтический архив, 1929, 7, 5, 580—601.
- Шогам А. Н. Схема течения гипогликемического цикла. В кн.: Лечение шизофрении. Харьков, 1939, стр. 98—114.
- Штерн Л. С. Гемато-энцефалический барьер. М.—Л., 1935.

Шутова Н. Т. Влияние частичной и полной децеребрации на изменение количественного содержания холестерина крови у собак. Дисс. докт. М., 1940.

Эголинский Я. А. Материалы о роли полушарий головного мозга в развитии организма. Доклады VII Всесоюзного съезда физиологов, биохимиков и фармакологов. М., 1947, стр. 244—246.

Энгельгардт В. А. и Лисовская Н. П. Фосфопротеины и обмен мозга. В кн.: Биохимия нервной системы. Киев, 1954, стр. 77—86.

Эпельбаум С. Е. Углеводный обмен в центральной и периферической нервной системе. Биохимический журнал, 1940, 15, 2—3, 449.

Яковлев Н. Н. Роль инсулина и адреналина в анаэробной фазе обмена углеводов в мышцах. Известия Научного института имени П. Ф. Лесгафта, 1938, 21, 3, 65—185.

Яковлев Н. Н. Роль инсулина в анаэробной фазе обмена углеводов в мышцах. Физиологический журнал СССР, 1940, 28, 6, 596—604.

Яковлев Н. Н. К вопросу о месте приложения действия инсулина на углеводный обмен. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1941, 11, 4, 303—306.

Якубовская В. И. и Бернштейн А. Д. Влияние возбуждения и угнетения центральной нервной системы на динамику восстановления нормального состава ликвора, Научные труды Ивановского медицинского института. Иваново, 1949, стр. 65—65.

Якубовская В. И. и Бернштейн А. Д. Динамика восстановления нормального состава спинномозговой жидкости после субокипитального введения растворов глюкозы и сахарозы. Научные труды Ивановского медицинского института. Иваново, 1949, стр. 59—60.

Янкелевич Д. Е. Влияние высших отделов центральной нервной системы на реактивность организма к инсулину. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1955, 1, 3, 75—80.

Янкелевич Д. Е. Нервная регуляция гликемии и усвоения углеводов у больных сахарным диабетом. В кн.: Нервная регуляция эндокринных функций. Киев, 1959, стр. 106—112.

Янкелевич Д. Е. Реакция здоровых собак на различно очищенный инсулин при многократном длительном его введении. В кн.: Современные вопросы физиологии и патологии эндокринных желез. Харьков, 1959, стр. 193—194.

Яроцкий А. И. Об изменениях величины и строения клеток поджелудочной железы при некоторых видах голодания. СПб., 1898.

Яроцкий А. И. Об инсулине и островках Langerhans'a. Врачебное дело, 1923, 18—20, 462—463.

Иностранная

Abel J. J., Geiliny E. M. K., Rouiller C. A. a. oth. Crystalline insulin, Pharmacol. Exp. Ther., 1927, 31, 65—85.

Anselmino K. J., Hoffmann F. Über einen Hypophysären Regulationsmechanismus im Kohlehydratstoffwechsel und seine Störung beim Diabetes mellitus. Klin. Wschr., 1934, 29, 1048—1052.

- Baker Z., Fazekas J. F., Himwich H. E. Carbohydrate oxidation in normal and diabetic cerebral tissues. *J. biol. Chem.*, 1938, 125, 545—556.
- Banting F. G., Best C. H. The internal secretion of the pancreas. *J. Lab. clin. Med.*, 1922, 7, 251—266.
- Banting F. G., Best C. H. Pancreatic extracts. *J. Lab. Clin. Med.*, 1922, 7, 8, 464—472.
- Banting F. C. a. Campbell W. R. In the treatment of diabetes mellitus (pancreatic extracts). *Brit. J. med.*, 1923, 1, 8.
- Banting F. G., Best C. H. a. MacLeod J. J. The internal secretion of the pancreas. *Amer. J. Physiol.*, 1922, 59, 479.
- Banting F. G., Campbell W. R. a. Fletcher A. A. Insulin in the treatment of diabetes mellitus. *J. Metab. Res.* 1922, 2, 547—604.
- Banting F. G., Best C. H., Collip J. B. a. oth. The effect of pancreatic extract (insulin) on normal rabbits. *Amer. J. Physiol.*, 1922, 62, 1, 162—176.
- Banting F. G., Best C. H., McLeod J. J. and Noble F. C. The effects of insulin on experimental hyperglycemia. *Am. Journ. Physiologie*, 1922, 62, 3, 559—580.
- Banting F. G., Best C. H., Collip J. B., Campbell W. R., Fletcher A. A. Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus. *Canad. med. Ass. J.*, 1922, 12, 141.
- Barcroft J. Features in the architecture of physiological function, London, 1936.
- Bernard Cl. (Бернар Клод). Лекции по экспериментальной патологии. Пер. с франц. М.—Л., 1937.
- Berson S. A., Yalow R. S. Studies with insulin-binding antibody. *Diabetes*, 1957, 6, 5, 402—407.
- Bertram F. Die Zuckerkrankheit. Leipzig, 1953.
- Best C. H. Physiology and biochemistry. В кн.: Currents in biochemical research. New York, 1946, 427—438.
- Bodechtel G. Der hypoglykämische Shock und seine Wirkung auf das Zentralnervensystem. *Dtsch. Arch. klin. Med.*, 1933, 175, 188—201.
- De Bodo C. R. a. Altszuler N. Insulin hypersensitivity and physiological insulin antagonists. *Physiol. Rev.*, 1958, 38, 3, 389—445.
- Bouckaert J. P. a. de Duve Chr. The action of insulin. *Physiol. Rev.*, 1947, 27, 1, 39—71.
- Bürger M. Insulin und Glucagon. *Ztschr. inn. Med.*, 1947, 2, 311—318.
- Burn J. H. a. Dale H. H. On the location and nature of the action of insulin. *J. Physiol.*, 1924, 59, 164—192.
- Burrows B. A., Peters T., Lowell F. C. Physical binding of insulin dy gamma globulins of insulin-resistant subjects. *J. clin. Invest.*, 1957, 26, 3, 393—397.
- Chernick S. S., Chaikoff I. L. Two blocks in carbohydrate utilization in liver of diabetic rat. *J. Biol. chem.*, 1951, 188, 389—396.
- Dameshek W., Myerson A. and Stephenson C. Insulin Hypoglycemia. *Arch. of Neurol. and Psychiat.*, 1935, 33, 1, 1.
- Drury D. R., Wick A. N. Mechanism of insulin action. *Diabetes*, 1955, 4, 3, 203.
- Falta W. Zuckerkrankheit. Berlin—Wien, 1936.

De Filippi
patient. La
Fisher R.
of Action
Fisher R.
Brit. Med.
Fletcher A.
insulin ad
metab. Re
Folley S. J.
fatty acids
Forsham P.
glycemia.
1959, 494—
Gabbé E. E.
Pharmak.
(Ganth W.
нервной с
1936, 21,
Gellhorn
logy, Psy
Girndt O.
Katzen ob
544—565.
Goltz Fr. I.
51, 570.
Gozzano M.
sicazione
Graf E., T
der inner
Hanc O. H.
Harris S.
40, 727—
Harris S.
tes mellit
1934, 7,
Hédon M.
44—67.
Himwich
more, 19
Himwich
the meta
Höpker W.
Leipzig,
Holmes E.
Biochem
Hosters
narkotisi
193—210
Houssay
Kohlenhy
Houssay
bolism a

- De Filippis V., Iannaccone A. Insulin neutralising activity of gamma-globulins derived from the serum of an insulin-resistant patient. *Lancet*, 1952, 1, 1192—1192.
- Fisher R. B. Insulin and the transport of sugars. The Mechanism of Action of insulin. A symposium. Oxford, 1960, 35—42.
- Fisher R. B. The action of insulin on carbohydrate metabolism. *Brit. Med. Bull.*, 1960, 16, 3, 224—227.
- Fletcher A. A., Campbell W. R. The blood sugar following insulin administration and the symptom complex-hypoglycemia. *J. metab. Res.*, 1922, 2, 637—649.
- Folley S. J., Greenbaum A. L. Insulin and metabolism of fatty acids. *Brit. med. Bull.*, 1960, 16, 3, 228—232.
- Forsham P. H., Mortimore G. E. Diabetes mellitus and hypoglycemia. В кн.: *Biochemical disorders in human disease*. London, 1959, 494—543.
- Gabbe E. Einwirkung des Insulins auf Frösche. *Arch. exp. Path. u. Pharmak.*, 1925, 105, 3—4, 208.
- (Ganth W. H.) Гант. Условный ответ без участия центральной нервной системы: условная гипергликемия. *Физиол. журн. СССР*, 1936, 21, вып. 5—6, 827.
- Gellhorn E. *Autonomic regulations. Their significance for Physiology, Psychology and Neuropsychiatry*. New York, 1943.
- Girndt O., Lempke H. Über optomotorische Reactionen von Katzen ohne Neocortex. *Pflüg. Arch. ges. Physiol.*, 1937, 239, 5, 544—565.
- Goltz Fr. Der Hand ohne Grosshirn. *Arch. ges. Physiol.*, 1892, 51, 570.
- Gozzano M. Alteriazioni istologiche del sistema nervosa nell'intossicazione da insulina. *Boll. Soc. ital. Biol., sper.*, 1929, 4, 73—76.
- Graf E., Tropp C. Der Diabetes mellitus. В кн.: *Handbuch der inneren Medizin*, Berlin, 1944, S. 406—482.
- Hanc O. *Hormone*, Jena, 1959.
- Harris S. Hyperinsulinis and dysinsulinism. *J. A. M. A.*, 1924, 83, 10, 727—733; *Endocrinology*, 1932, 16, 1, 29—42.
- Harris S. Nomenclature of the disorders of insulin secretion; diabetes mellitus, hyperinsulinism and dysinsulinism. *Ann. int. Med.*, 1934, 7, 1084—1106.
- Hédon M. E. Extirpation du pancréas. *Arch. Médecine exp.*, 1891, 3, 44—67.
- Himwich H. E. *Brain Metabolism and Cerebral Disorders*. Baltimore, 1951.
- Himwich H. E. a. Fazekas J. F. The effect of hypoglycemia on the metabolism of the brain. *Endocrinology*, 1937, 21, 6, 800—807.
- Höpker W. Die Wirkung des Glukosemangels auf das Gehirn. Leipzig, 1954.
- Holmes E. G. Oxidations in central and peripheral nervous tissue. *Biochem. J.*, 1930, 24, 914—925.
- Hosters H., Brugsch H. Über die Wirkung des Insulins am narkotisierten Tier. *Arch. exp. Pathol. Pharmak.*, 1930, 147, 193—210.
- Houssay B. A. Hypophyse und Stoffwechsel der Eiweisskörper und Kohlenhydrate. *Klin. Wschr.*, 1932, 37, 1529—1534.
- Houssay B. A., Biasotti A. Hypophyses, carbohydrate metabolism and diabetes. *Endocrinology*, 1931, 15, 511—523.

- Houssay B. A., Biasotti A. Hypophyse et diabete. Press. méd., 1931, 39, 14, 237—239.
- Joslin E. Die therapeutische Anwendung des Insulins. B. III.: Die Drüsen mit inneren Sekretion. Wien—Leipzig, 1937, S. 336—358.
- Kalant N., Gomberg C., Schucher R. The effect of insulin binding antibodies on insulin sensitivity. Lancet, 1958, 2, 7074, 614—617.
- Kerr S. E. Isolation of glycogen. J. biol. Chem., 1938, 123, 2, 443—449.
- Kerr S. E., Ghantus M. The effect of varying the carbohydrate and insulin supply on the glycogen, free sugar, and lactic acid in mammalian brain. J. biol. Chem., 1936, 116, 9—20.
- Kleitman N., Magnus R. Zur Wirkung des Insulins auf des Zentralnervensystem. Pflüg. Arch. ges. Physiol., 1924, 205, 148—154.
- Knick B. Endokrine und Stoffwechsel-Korrelationen des Insulinfekts in ihrer klinischen und pathophysiologischen Bedeutung. Halle, 1955.
- Korner A., Manchester K. L. Insulin and protein metabolism. Brit. Med. Bull., 1960, 16, 3, 233—236.
- Krumbhaar E. B. Pathology, New York, 1937.
- Langerhans P. Beitrag zur mikroskopischen Anatomie der Bauchspeicheldrüsen. 1869.
- Laughton N. B. Studies on Jong decerebrate mammals. Amer. J. Physiol., 1926, 75, 2, 337.
- Lesser E. J., Ammon R. Der Kohlehydratstoffwechsel der weissen Maus und ohne Insulin. Biochem. Ztschr., 1928, 202, 294—298.
- Lorentzen K. A. The central nervous system during insulin shock. Copenhagen, 1950.
- Lundsgaard Ch., Holboll S. A. Investigations into the mutarotation of B-glucose under various conditions. J. Biol. Chem., 1925, 65, 2, 305; 1925, 65, 2, 323; 1925, 65, 2, 343—362.
- MacBryde C. M. Hypoglycemia and hyperinsulinism. В кн.: D. P. Barr. Modern medical therapy in general practice. Baltimore, 1940, 1, 908—922.
- MacLeod J. J. R. Pancreatic extract and diabetes. Canad. med. Ass. J., 1922, 12, 423.
- MacLeod J. J. R. Carbohydrate metabolism and insulin, Toronto, 1936.
- McIlwain H. Biochemistry and the central nervous system. London, 1959.
- Majamud N., Grosh L. C. Hyperinsulinism and cerebral changes. Arch. int. exp. Méd., 1938, 61, 4—6, 579—599.
- Mann F. C. a. Magath T. B. Studies on physiology of liver; effect of administration of glucose in the condition following total extirpation of the liver. Arch. int. exp. Méd., 1922, 30, 2, 171—181.
- Mann F. S., Magath T. B. Studies on physiology of liver; blood sugar following total and partial removal of the liver. Amer. J. Physiol., 1923, 65, 2, 403—417.
- Mann F. C., Magath T. B. Studies on physiology of liver; effect of the removal of the liver on the blood sugar level. Arch. int. exp. Méd., 1922, 30, 1, 73—84.
- Mering J., Minkowski O. Diabetes mellitus nach Pankreasextirpation. Arch. exp. Pathol., Pharm., 1890, 26, 371—387.

- Mettler F. A., Mettler C. C., Culler E. Effects of total removal of the cerebral cortex. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 1935, 34, 6, 1235—1249.
- Meythaler F., Stanke E. Die Wirkung des Pankreashormons bei experimentellen Umgehungen der physiologischen Leberpassage. *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1930, 152, 185—197.
- Minkowski O. Untersuchungen über den Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas. *Arch. exp. Pathol. und Pharmak.*, 1893, 31, 85—189.
- Mirsky I. A. The role of insulinase and insulinaseinhibitors. *Metabolism*, 1956, 5, 2, 138—143.
- Murlin J. R. and others. Aqueous extracts of pancreas. *J. biol. Chem.*, 1923, 56, 253—296.
- Naunyn B. *Der Diabetes mellitus*. Wien, 1906.
- (Noorden K.) Нурден К. Теория и терапия сахарной болезни. *Клиническая медицина*, 1926, 6, 211—215.
- Olmsted J., Logan H. D. The effect of insulin on the central nervous system and its relation to the pituitary body. *Amer. J. Physiol.*, 1923, 66, 1, 437—444.
- Olmsted J., Taylor A. S. The effect of insulin on decerebrate and decapitate cats. *Amer. J. Physiol.*, 1926, 77, 1, 69.
- Page J. H. *Chemistry of the brain*. Baltimore, 1937.
- Partos A. Über die Wirkung des Curare auf den Kohlenhydratstoffwechsel, auf die Harnsekretion und über die Schutzwirkung der Leber dem Gifte gegenüber. *Pflüg. Arch.*, 1929, 223, 1, 40—46.
- (Pende N.) Пенде Н. Эндокринология, патология и клиника органов внутренней секреции. Пер. с итал., ч. 1. М.—Л., 1937.
- (Petren K.) Петрен К. О лечении тяжелого диабета. Пер. с нем. М., 1928.
- Pick E. *Über Schlaf und Schlafmittel*, Wien, 1927.
- Pincus I. J., Snedecor J. G. Glucagon, *Metabolism*, 1956, 5, 2, 150—155.
- Погади И. и Дорнецгубер В. Гистопатология мозга при модельной необратимой инсулиновой коме крыс. Чехословацкое медицинское обозрение, 1960, 2, 104—108.
- Randle P. J. and Taylor K. W. Insulin in Blood. *Ztschr. f. Endokrinologie*, 1958, 36, 3—4, 211.
- Randle P. J., Young F. G. The mechanism of action of insulin. *Brit. med. Bull.*, 1960, 16, 3, 237—241.
- Sanger F. The chemistry of insulin. *Chemistry and industry*, 1959, 24, 404; *Brit. med. Bull.*, 1960, 3, 183—188.
- Sahyun M., Blatherwick N. R. The rabbit method of standardizing insulin. *Amer. J. Physiol.*, 1926, 76, 1, 677—684.
- Sakel M. *Neue Behandlungsmethode der Schizophrenie*, 1938.
- Stadie W. C. Current concepts of the action of insulin. *Physiol. Rev.*, 1954, 34, 1, 52—100.
- (Staub H.) Штауб Г. Инсулин, лечение инсулином сахарного мочеизнурения. М.—Л., 1926.
- Staub A., Sinn L., Behrens O. K. Purification and crystallization of glucagon. *Jor. biol. Chem.*, 1955, 214, 619—632.
- Stavitsky A. B., Arquilla E. R. Insulin-Antikörper und ihre klinische Bedeutung. *Klin. Wschr.*, 1958, 36, 8, 341—347.
- Stewart G. H. and Rogoff J. M. The effect of insulin upon morphine hyperglycemia. *Amer. J. Physiol.*, 1923, 65, 2, 331—341.

- Stief A., Tokay L. Beiträge zur Histopathologie der experimentellen Insulinvergiftung. Ztschr. ges. Neurol. Psychiat., 1932, 139, 434—461.
- Terbrügge A. Anatomischer Befund bei spontaner Hypoglykämie infolge multipler Pankreasinseladenome. Beitr. path. Anat., 1932, 88, 37—59.
- (Thannhauser C.) Таннгаузер С. Руководство по обмену веществ, часть I, Л., 1933.
- (Trendelenburg P.) Тренделенбург Р. Гормоны. Т. 2. М.—Л., 1936.
- (Unger F.) Умбер Ф. Сахарный диабет. Л., 1926.
- Vallance-Owen J., Lukens F. D. W. Studies of insulin antagonism in plasma. Endocrinology, 1957, 60, 5, 625—633.
- Vallance-Owen J. Insulin antagonists. Brit. med. Bull., 1960, 16, 3, 214—218.
- Weiger R. W., Colwell A. R. The inhibition of insulin action by serum gamma-globulin. Clin. Res., Proc., 1956, 4, 2, 123—123.
- Weil A., Liebert E., Heilbrunn G. Histopathologic changes in the brain in experimental hyperinsulinism. Arch. Neurol. Psychiat., 1938, 39, 3, 647—681.
- Wick A. N., Drury D. R. and Mackay E. M. Glucose space of the body. The Am. of Physiol., 1950, 163, 2, 224.
- Wick A. N. and Drury D. R. Does concentration of glucose in Extracellular Fluid influence its utilization by the Tissues? The Am. of Physiol., 1951, 167, 2, 359—363.
- Whipple A. O., Frantz V. K. Adenoma of islet cells with hyperinsulinism. Ann. Surg., 1935, 101, 6, 1299—1335.
- Wilder J. Probleme des Zuckerstoffwechsels in der Neurologie und Psychiatrie. Zbl. ges. Neurol. Psychiat., 1930, 56, 1—2, 1—144.
- Wilder R. M. Diabetes mellitus. В кн.: Modern medical therapy in general practice. Baltimore, 1940, 1, 753—908.
- Williams R. H. Insulin distribution and degradation. Metabolism, 1956, 5, 2, 128—137.
- Winter L. B., Smith W. Some problems of diabetes mellitus. Brit. med. J., 1923, 1, 711—715.
- Wortis S. B. Respiratory metabolism of excised brain tissue. Arch. Neurol. Psychiat., 1935, 33, 5, 1022—1029.
- Wright P. H. Insulin antibodies. Brit. med. Bull., 1960, 16, 3, 219—223.
- Young F. G. The diabetogenic action of crude anterior pituitary extract. Biochem. J., 1938, 32, 513—523.

Path. Anat., 1932, 13
H. P. G. Anat., 1932
по обмену
Горюхи. Т. 2
926.

of insulin anta-
625—633.
Bull., 1960, 16.

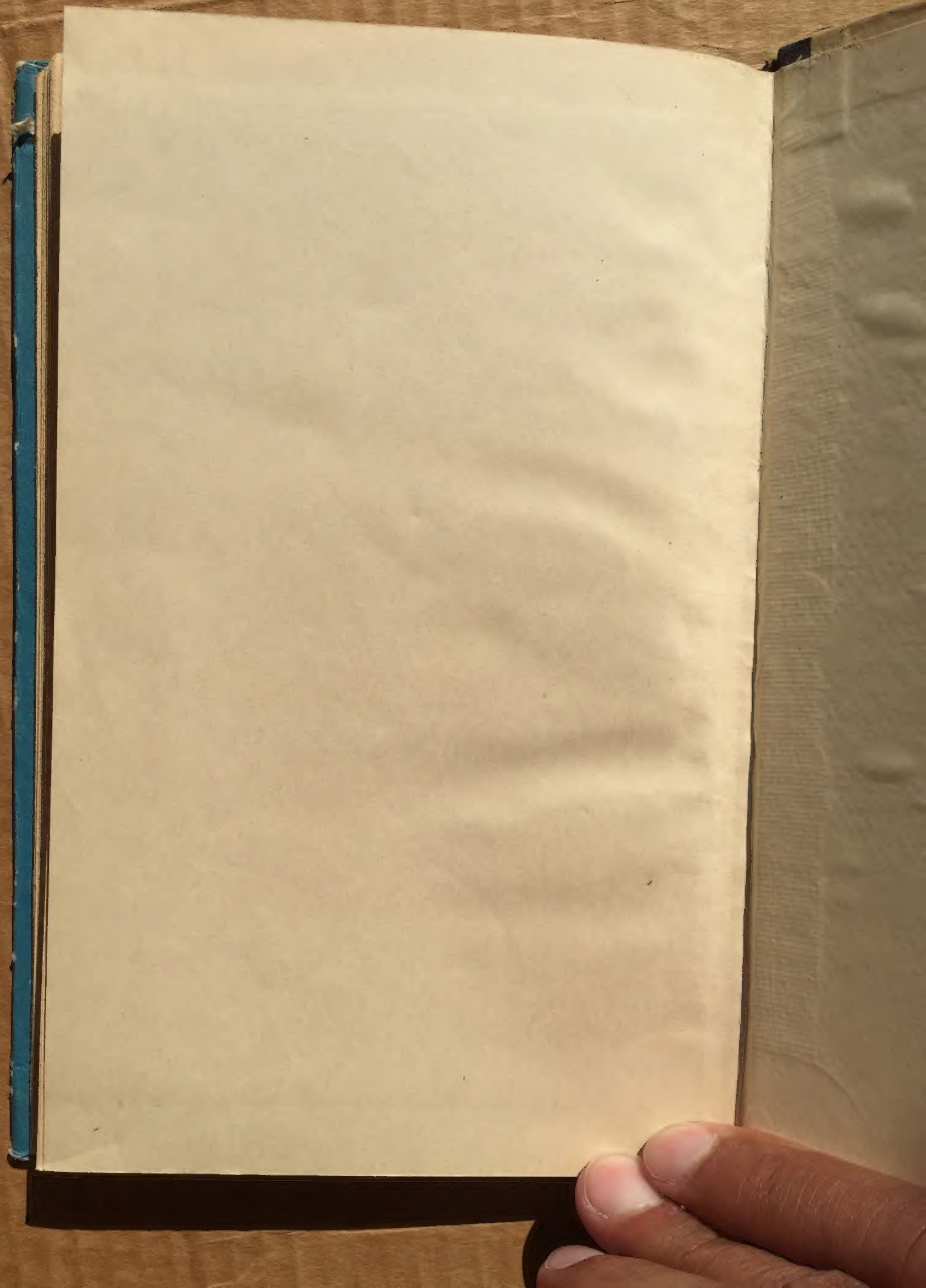
of insulin action by
4, 2, 123—123.
athologie changes in
Neurol. Psychiat.,

Glucose space of
4.
on of glucose in
the Tissues? The

t cells with hy-
1335.
er Neurologie und
1—2, 1—144.
edical therapy in

ion. Metabolism,
abetes mellitus
in tissue. Arch.

Bull., 1960, 16, 3,
anterior pituitary



1502

12297

65 коп.



MILICIA

333333